

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Débora Cristina Silva Martins**

**Élida Regina Salgado Corrêa**

**Elisa Cristina Ferreira**

**REPERCUSSÕES DO DIABETES GESTACIONAL NO  
FETO: revisão de literatura**

**IPATINGA - MG**

**2024**

**Débora Cristina Silva Martins**  
**Élida Regina Salgado Corrêa**  
**Elisa Cristina Ferreira**

**REPERCUSSÕES DO DIABETES GESTACIONAL:**  
**revisão de literatura**

Trabalho Científico de Curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.<sup>a</sup> orientadora: Lara Saad Valadares Santos  
Prof.<sup>a</sup> coorientadora: Renata Xavier de Almeida

**IPATINGA - MG**

**2024**

## REPERCUSSÕES DO DIABETES GESTACIONAL NO FETO: revisão de literatura

Débora Cristina Silva Martins<sup>1</sup>, Élide Regina Salgado Corrêa<sup>1</sup>, Elisa Cristina Ferreira<sup>1</sup>, Renata Xavier de Almeida<sup>2</sup>, **Lara Saad Valadares Santos<sup>3</sup>**

1. Acadêmicas do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

### Resumo

**Introdução:** O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma condição caracterizada pela intolerância à glicose que surge ou é diagnosticada durante a gravidez, representando um significativo impacto na saúde da mãe e do feto. Reconhecida como um relevante desafio de saúde pública global, essa condição está frequentemente associada a complicações substanciais durante a gestação e ao desenvolvimento fetal. **Objetivo:** compilar e analisar evidências disponíveis na literatura científica sobre o impacto do diabetes gestacional no desenvolvimento fetal, discutindo suas consequências, fatores de risco e a necessidade de intervenções eficazes, bem como apontar possíveis lacunas existentes. **Metodologia:** trata-se de uma revisão narrativa baseada em artigos selecionados nas bases de dados, Biblioteca Virtual em Saúde, ScienceDirect, Pubmed, incluindo os estudos entre o período de 2019 a 2024, nos idiomas inglês e português. **Desenvolvimento:** o controle rigoroso da hiperglicemia gestacional é essencial para minimizar complicações no desenvolvimento fetal, incluindo riscos neonatais e alterações metabólicas futuras. Entre os desfechos adversos mais frequentes estão a macrossomia, alterações placentárias, hipóxia fetal e as anomalias congênitas, todos decorrentes dos efeitos diretos da hiperglicemia materna intraútero. A obesidade materna é um fator que pode potencializar esses efeitos adversos. As complicações podem ser a curto e longo prazo, desde complicações neonatais, como a hipoglicemia neonatal e Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade infantil. Intervenções individualizadas, como mudanças na dieta, uso de medicamentos e monitoramento contínuo da glicemia, têm demonstrado benefícios significativos na redução dos impactos do DMG sobre o feto. **Conclusão:** A DMG impacta no crescimento fetal sendo identificados acometimentos como a macrossomia, distocias, intervenções obstétricas, cardiopatias congênitas, hipóxia fetal e outras malformações congênitas. Além disso, há repercussões neonatais e durante a infância. A insulina se mostrou eficaz no controle glicêmico gerando redução de complicações, já a metformina, apesar de efetiva, necessita de mais estudos acerca da sua segurança associada à saúde fetal.

**Palavras-chave:** Diabetes Gestacional. Hiperglicemia. Malformações congênitas. Disfunção metabólica.

## Introdução

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição caracterizada pela intolerância à glicose que inicia ou é diagnosticada durante a gestação, marcada por alterações glicêmicas e resistência à insulina, agravadas pela maior demanda de glicose pelo feto, principalmente no segundo trimestre de gestação, resultando em hiperglicemia (Brasil, 2021). No Brasil, o rastreamento e monitoramento dessa condição faz parte do cuidado pré-natal oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o qual é realizado por meio de exames de glicemia em jejum e do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), que avaliam os níveis de glicose ao longo da gestação, principalmente após a 24<sup>a</sup> semana de gestação (Rios *et al.*, 2019; Zajdenverg *et al.*, 2023).

Durante o período gestacional, os diagnósticos podem incluir: diabetes pré-existente, seja do tipo 1 (DM1) ou 2 (DM2), diabetes diagnosticada durante a gravidez, cujos níveis de glicose excedem os padrões da Organização Mundial da Saúde (OMS), e como o DMG, desenvolvido especificamente durante a gravidez (Brasil, 2021). A estratégia para o tratamento do DMG inclui intervenções no estilo de vida, como a orientação nutricional, o incentivo à monitorização regular da glicemia, prática de atividades físicas ou até associação com terapia farmacológica, como a insulina ou hipoglicemiantes orais (Febrasgo, 2019; Santos *et al.*, 2021; Zajdenverg *et al.*, 2023).

Essa endocrinopatia representa um grande desafio para a saúde pública global, segundo estimativas da Internacional Diabetes Federation (2021), cerca de 20 milhões de mulheres no mundo são afetadas pelo DMG, impactando aproximadamente 16% dos nascidos vivos globalmente. Essa condição está associada a diversos fatores de risco, como a maternidade em idade avançada, especialmente em mulheres acima de 35 anos, além de hábitos de vida, como sedentarismo e obesidade, o que pode aumentar em até 10% o risco de desenvolver a diabetes durante a gestação (ADA, 2021). No Brasil, estima-se que a prevalência da DMG seja de aproximadamente 18% entre as usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS), com uma incidência variando entre 2,4% e 7,2% das gestações (Martins; Brati, 2021; Santos *et al.*, 2021).

A relação entre DMG e o desenvolvimento fetal é uma preocupação crescente entre profissionais de saúde e pesquisadores, dado que esta condição está

correlacionada a uma variedade de complicações fetais que podem impactar a saúde a curto e longo prazo das crianças. Entre as complicações identificadas e associadas ao diabetes mellitus gestacional estão a macrossomia, que se refere ao crescimento excessivo do feto, e a distocia, que corresponde à anormalidade durante o trabalho de parto (Santos *et al.*, 2021; Rios *et al.*, 2019; EBSEH, 2023).

O diabetes gestacional pode ser influenciado por fatores como dieta materna e obesidade, apresenta sérias implicações para a saúde pública, sendo que suas complicações impactam o período fetal, neonatal e a saúde a longo prazo (Febrasgo, 2019). Nesse contexto, o presente estudo tem o objetivo de compilar e analisar evidências científicas sobre as repercussões do diabetes mellitus gestacional no desenvolvimento fetal, discutindo suas consequências e a necessidade de estratégias integradas, como o manejo clínico e orientações em saúde pública, para enfrentar essa condição.

## **Método**

A metodologia desta revisão narrativa foi conduzida e estruturada a partir da busca em três bases de dados eletrônicas: PubMed, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Essas bases foram selecionadas para garantir uma ampla cobertura da literatura relevante ao tema, abrangendo artigos publicados nos idiomas inglês e português entre 2019 e 2024. A estratégia de busca utilizou os operadores booleanos *AND* e *OR* que permitiram uma delimitação dos resultados e a combinação dos termos, a fim de capturar os estudos entre o período de 2019 a 2024. Os termos do Medical Subject Heading (MeSH) selecionados para a pesquisa foram: *Pregnancy Induced Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus, Gestational Diabetes, Congenital Abnormalities, Fetal Diseases, Congenital Defects, Fetal Anomalies, Fetal Malformation, Insulin, Metformin*. As combinações desses termos na estrutura da pesquisa avançada consistiram em: Pubmed: "*Gestational Diabetes Mellitus*" *AND* "*Congenital Abnormalities*" *OR* "*Fetal Diseases*" *OR* "*Embryopathies*" *OR* "*Embryopathy*" *OR* "*Fetal Distress*". ScienceDirect: *Pregnancy Induced Diabetes AND Gestational Diabetes Mellitus AND (Congenital Abnormalities OR Fetal Diseases)*. BVS: *Gestational Diabetes Mellitus AND Congenital Abnormalities OR Fetal Diseases OR Congenital Defects*.

Os critérios definidos para inclusão dos estudos foram: abordar os efeitos do DMG no desenvolvimento fetal, diferenciar na amostra pesquisada mães com DMG de mães com DMG pré gestacional (DM1 e DM2). O procedimento de seleção dos estudos foi realizado em duas fases. Em primeira análise, os títulos e resumos foram revisados para detectar os possíveis estudos elegíveis. Estudos que foram submetidos a essa avaliação foram analisados integralmente para confirmar sua conformidade com os critérios de inclusão. Nesta revisão foram incluídos ao todo 21 artigos limitados até 15 de junho de 2024. Os tipos de estudos identificados foram: ensaios clínicos randomizados, meta-análises, meta-análises e revisões sistemáticas, estudos de coorte prospectivo de coorte retrospectivos, estudo caso-controle, estudo transversal. Esses artigos foram conduzidos, em países como Brasil, Espanha, Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Alemanha, Egito, Dinamarca, Itália e China. Posteriormente, uma síntese qualitativa foi realizada, integrando e contextualizando os principais achados dos estudos selecionados para a análise dos impactos do DMG no desenvolvimento fetal.

## **Desenvolvimento**

### **HIPERGLICEMIA**

A hiperglicemia é caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, acima dos valores normais de glicemia em jejum em gestantes maiores de 92 mg/dl. Ela ocorre principalmente devido a uma falha na regulação da glicose, que pode ser causada por um conjunto de distúrbios endócrinos resultantes de resistência à insulina e deficiência na produção pancreática de insulina reduzida ou inadequada na sua liberação e/ou da resistência periférica ao hormônio (Zajdenverg *et al.*, 2023). O nível sérico de glicose materno deve ser controlado o quanto antes para evitar que a hiperglicemia atravesse a placenta influenciando as células beta ( $\beta$ ) das ilhotas pancreáticas do feto a se proliferarem e hipertrofiarem, secretando assim uma quantidade de insulina maior do que o necessário (Ye *et al.*, 2022). O hiperinsulinismo fetal pode ser determinado indiretamente pela medição dos níveis de insulina no líquido amniótico (LA), refletindo a excreção urinária de insulina do feto (López *et al.*, 2022).

A hiperglicemia afeta a estrutura e a função placentária, podendo alterar o fluxo sanguíneo, o suprimento de nutrientes ao feto e a secreção de hormônios, além de outras moléculas de sinalização. Esses fatores podem comprometer o desenvolvimento da placenta, possivelmente devido à hiperglicemia e a outros mecanismos metabólicos ou endócrinos ainda não totalmente compreendidos, como a resistência à insulina (Ehlers et al., 2021).

## **COMPLICAÇÕES FETAIS RELACIONADAS AO DIABETES GESTACIONAL**

### **CRESCIMENTO FETAL**

O crescimento fetal alterado e aumento do risco de restrição de crescimento intrauterino podem estar relacionados com o aumento do peso placentário e a redução da eficiência da placenta em gestações complicadas por DMG (Bianchi et al., 2021; Ehlers et al., 2021). Segundo Andersen et al. (2022), a incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) (peso ao nascer  $\geq$  22% do esperado) é de 7,5% entre as gestações com DMG, em comparação com 4,2% nas gestações sem DMG. Entretanto, fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) também são relatados em estudos que as gestantes utilizaram a metformina no controle da glicose, sendo que estes, têm pior prognóstico fetal, incluindo aumento de mortalidade perinatal (Billionnet et al., 2017).

Segundo Bai et al. (2023), 9,92% dos casos diagnosticados com DMG apresentaram confirmação de macrossomia, condição que está associada ao excesso de glicose disponível para o feto, o que favorece o rápido crescimento e o acúmulo de gordura subcutânea, especialmente na área abdominal, podendo resultar em distorção de ombros (López et al., 2022; Sheng et al., 2023). No segundo trimestre, ou seja, já na 20ª semana de gestação, é possível observar o crescimento fetal anormal através das taxas de circunferência abdominal aumentada, comprimento do fêmur e peso estimado (Andersen et al., 2022). Considerando esse desenvolvimento intrauterino anormal, a gestação pode resultar em desfechos desfavoráveis como macrossomia, distocia de ombro e complicações obstétricas (Bianchi et al., 2021; Andersen et al., 2022). Além de complicações para mães diagnosticadas no terceiro trimestre de gestação em que as alterações nos

parâmetros hemodinâmicos em fetos de mães com DMG podem indicar um crescimento alterado, afetando a função cardíaca e renal, além de aumentar o risco de restrição de crescimento intrauterino (Cai; Yan, 2024).

Quando comparadas com gestações sem DMG, gestantes com esse distúrbio possuem 1,8 vezes mais de risco para macrossomia, sendo que essa chance aumenta significativamente em mulheres com Índice de massa corpórea (IMC) acima de 24kg/m<sup>2</sup>. (Billionnet *et al.*, 2017; Blotsky *et al.*, 2019; Bai *et al.*, 2023).

Portanto, essa macrossomia é frequentemente um indicador de nutrição e metabolismo alterados devido à hiperglicemia materna, o que pode predispor a outros desfechos desfavoráveis da gestação como sofrimento fetal, baixo peso ao nascer e inclusive diabetes mellitus no descendente (Andersen *et al.*, 2022; Ye *et al.*, 2022).

## COMPLICAÇÕES PLACENTÁRIAS E HIPÓXIA FETAL

As anormalidades que a hiperglicemia pode causar na placenta são o aumento de tamanho, a imaturidade vilosa, que corresponde às células placentárias, e lesões vasculares, que prejudicam a transferência de nutrientes e oxigênio para o feto (Bianchi *et al.*, 2021; Ehlers *et al.*, 2021). A imaturidade placentária em gestações com diabetes mellitus gestacional prejudica a troca de oxigênio e nutrientes, o que resulta em hipóxia fetal e aumenta os riscos para o desenvolvimento fetal (Ehlers *et al.*, 2021).

Além disso, o excesso de peso na gestação, agravado pelo DMG, representa riscos significativos para o feto, incluindo uma menor pressão parcial de oxigênio nas artérias e veias umbilicais. Em gestantes obesas, a saturação de oxigênio é reduzida exclusivamente na veia umbilical. Placentas maiores e mais espessas foram identificadas em gestantes com alto IMC, características que diminuem a permeabilidade placentária e comprometem as trocas materno-fetais essenciais. Essas alterações resultam em uma oxigenação fetal inadequada, tanto pelo desequilíbrio entre oferta e demanda quanto pelo aumento das necessidades de oxigênio do feto, frequentemente associadas à hiperinsulinemia fetal. Esse quadro pode levar à hipoxemia leve, acidose fetal e aumento dos níveis de lactato,

indicando um estado metabólico predominantemente anaeróbico (Bianchi *et al.*, 2021).

A hipóxia e o sofrimento fetal podem ser desencadeados pela disfunção placentária relacionado ao aumento da resistência à circulação feto-placentária e reduz o fluxo de sangue da artéria umbilical (Hosni *et al.*, 2021). A hipóxia é uma das complicações mais prevalentes no desenvolvimento fetal, especialmente quando associada à baixa perfusão placentária causada por um ambiente intrauterino hiperglicêmico, que desencadeia adaptações cardiovasculares no feto e alterações cardíacas resultantes dessa condição. A inadequação da perfusão placentária, frequentemente observada em casos de diabetes mellitus gestacional (DMG), pode agravar os quadros de hipóxia fetal, intensificando as alterações cardiovasculares e comprometendo ainda mais o desenvolvimento fetal (Aguilera *et al.*, 2020).

As alterações nos parâmetros hemodinâmicos das artérias cerebral média (ACM), umbilical (AU) e renal (AR) de fetos de mães com diabetes, caracterizadas pelo aumento na resistência ao fluxo sanguíneo, podem ser uma possível causa de hipóxia fetal. Esse aumento na resistência reflete tanto a presença de hipóxia quanto a redistribuição do fluxo sanguíneo, condições que estão associadas a um crescimento comprometido, com impactos negativos na função cardíaca e renal, além de elevar o risco de restrição de crescimento intrauterino (Cai; Yan, 2024).

De acordo com o estudo publicado por Ehlers *et al.* (2021) há um conjunto sólido de evidências respaldando a hipótese de que a estrutura placentária é de fato interrompida no DMG. No entanto, são necessários mais estudos para determinar em que momento do desenvolvimento essas alterações acontecem e quais são os fatores influenciadores.

## COMPLICAÇÕES CARDÍACAS

O alto índice de glicemia materna leva a uma série de adaptações metabólicas no feto, que podem desencadear distúrbios cardiovasculares tanto no período gestacional quanto a longo prazo (Aguilera *et al.*, 2020; Cai; Yan, 2024). As evidências sugerem que a hiperglicemia no primeiro trimestre de gestação influencia no desenvolvimento de anormalidades cardíacas, assim como nas adaptações cardiovasculares fetais (Zhang *et al.*, 2022). Esse estágio inicial da gravidez é

particularmente sensível, visto que coincide com o período de organogênese, quando o coração fetal está se formando (Cai; Yan, 2024).

Os fetos de mães com DMG também apresentam maior predisposição a complicações, especialmente quando a mãe apresenta obesidade concomitante. Essas gestantes possuem maior risco de gerar fetos com acidose metabólica e cardiopatias congênitas. Isso se deve, em parte, à menor eficiência placentária, que compromete a oxigenação fetal e interfere no desenvolvimento adequado do coração (Bianchi *et al.*, 2021).

Além disso, as alterações placentárias decorrentes da DMG comprometem a função da barreira materno-fetal, o que pode afetar tanto a função quanto o crescimento dos órgãos fetais, contribuindo para o desenvolvimento de cardiopatias. (Ehlers *et al.*, 2021). Essas alterações aumentam a resistência vascular placentária, afetando diretamente a hemodinâmica fetal e sugerindo a possibilidade de distúrbios no desenvolvimento do sistema cardiovascular no feto (Cai e Yan, 2024).

Outra complicação frequente associada à deficiência placentária é a macrossomia fetal, condição caracterizada pelo excesso de peso ao nascer, que está relacionada ao desenvolvimento de cardiopatias congênitas (Plows *et al.*, 2018; Sheng *et al.*, 2023). Cai e Yan (2024) reforçam que a macrossomia pode afetar o desenvolvimento cardíaco fetal, resultando em hipertrofia miocárdica, uma anormalidade caracterizada pelo aumento das paredes do miocárdio, que pode impactar a função cardíaca pós-natal.

As malformações cardíacas mais prevalentes em recém-nascidos de mães com DMG são os defeitos septais, os quais comprometem a circulação sanguínea adequada (Billionnet *et al.*, 2017). O estudo de Chen *et al.* (2019) sugeriu que o risco de desenvolver doenças cardíacas congênitas (DCC) foi significativamente maior entre mães com Diabetes Mellitus pré Gestacional (PDMG) em comparação com aquelas com DMG, sendo que o Diabetes Mellitus materno estava fortemente associado à maioria dos fenótipos de DCC, com destaque para a dupla via de saída do ventrículo direito, o defeito do septo atrioventricular e o truncus arteriosus, identificados como os três fenótipos mais comuns de cardiopatias congênitas associadas ao DM materno.

As alterações congênitas, frequentemente subclínicas, podem estar presentes desde o desenvolvimento intrauterino devido à hiperglicemia materna. Essas

alterações estão associadas a mudanças na função cardíaca da mãe e do feto durante o terceiro trimestre de gestação, manifestando-se de forma mais grave, em alguns casos, apenas após o nascimento. A ecocardiografia realizada nesses casos constatou que mães com DMG apresentavam uma função cardíaca comprometida, o que estava diretamente associado a anormalidades na função cardíaca fetal. Os fetos apresentavam maior esfericidade ventricular, um indicativo de disfunção sistólica biventricular, além de uma redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) em comparação aos fetos de mães sem DMG (Aguilera *et al.*, 2020).

A pesquisa de Zhang *et al.* (2022) destaca que o DMG está ligado a um aumento considerável no risco de cardiopatias congênitas na descendência, com uma incidência 1,5 o número de filhos de mães com DMG é duas vezes maior em comparação com os filhos de mães sem essa condição. As anomalias mais comuns encontradas nos estudos analisados incluem heterotaxia, uma disposição anormal dos órgãos internos, a Tetralogia de Fallot, um defeito complexo com várias anomalias cardíacas, e defeitos no trato de saída do ventrículo esquerdo, que interferem na circulação sanguínea adequada. Os defeitos cardíacos mais frequentes também incluem defeitos conotruncais, defeitos do septo atrioventricular, retorno venoso pulmonar anormal, defeitos no trato de saída dos ventrículos e ventrículo único, evidenciando a ampla gama de problemas que podem ocorrer em fetos de mães com DMG.

O impacto do tratamento com insulina para o DMG no desenvolvimento fetal revelou diferenças morfológicas significativas nos corações dos fetos de mães tratadas. Esses fetos apresentaram uma função sistólica longitudinal global reduzida no ventrículo direito (VD) em comparação aos fetos de mães sem a condição. Esse achado sugere que, embora o tratamento com insulina seja essencial para o controle glicêmico, ele pode não prevenir todas as complicações cardíacas associadas ao DMG (Aguilera *et al.*, 2020).

Além das alterações cardíacas, a exposição intrauterina a medicamentos como a metformina, utilizada no tratamento do DMG, também pode gerar mudanças nos parâmetros de crescimento e influenciar no desenvolvimento cardiometabólico do feto. O ambiente intrauterino hiperglicêmico, combinado com os efeitos do tratamento, destaca a complexidade do impacto do DMG no desenvolvimento fetal (Sheng *et al.*, 2023).

Essas evidências sugerem que o ambiente hiperglicêmico intrauterino, característico do DMG, impacta diretamente o desenvolvimento cardiovascular fetal, aumentando significativamente o risco de anomalias cardíacas (Aguilera *et al.*, 2020). Zhang *et al.* (2022) destaca a importância de um monitoramento rigoroso e contínuo durante a gestação para identificação de descendentes em risco de alterações congênitas, dentre elas as alterações, o que contribui para a redução de complicações.

## OUTRAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Embora o DMG se manifeste predominantemente após o período de organogênese, a hiperglicemia associada a essa condição continua a afetar negativamente o ambiente intrauterino, elevando o risco de malformações congênitas. A presença de diabetes durante a gestação está diretamente relacionada ao aumento da incidência de anomalias congênitas, sendo os defeitos cardíacos, os defeitos do tubo neural e as anomalias esqueléticas os mais frequentemente observados (Zhang *et al.*, 2022). Estudos, como o de López *et al.* (2022), corroboram essa relação, apontando que os sistemas cardiovascular, esquelético e nervoso estão entre os mais vulneráveis às malformações em gestações complicadas pelo DMG.

No sistema nervoso, foram identificadas malformações como hidrocefalia e holoprosencefalia, além de anomalias que afetam estruturas como olhos, ouvidos, face e pescoço. Essas alterações podem resultar em complicações graves para o desenvolvimento neurológico e cognitivo do recém-nascido, exigindo intervenções médicas complexas (Zhang *et al.*, 2022).

No sistema musculoesquelético, evidências sugerem que a hiperglicemia materna está associada a anomalias estruturais, como defeitos no desenvolvimento de ossos e cartilagens, provavelmente devido às alterações metabólicas e nutricionais que ocorrem no feto em resposta ao ambiente hiperglicêmico intrauterino (Cai; Yan, 2024). A ocorrência de malformações esqueléticas congênitas, como deformidades na coluna vertebral e outras anomalias, mostrou uma associação com o DMG, especialmente durante o primeiro trimestre da gestação, período crítico para o desenvolvimento ósseo (Zhang *et al.*, 2022).

No sistema digestivo, as anomalias incluem fissuras orofaciais, como fissura labial com ou sem fenda palatina, além de malformações na parede abdominal, como onfalocele e hérnia diafragmática. Estas malformações podem exigir intervenções cirúrgicas após o nascimento e representam desafios para a saúde dos recém-nascidos. No sistema geniturinário, incluem-se patologias como hipospádia, que afeta o desenvolvimento do trato urinário, e outras anomalias relacionadas (Zhang *et al.*, 2022).

As pesquisas demonstram que as malformações congênitas associadas ao diabetes gestacional não apenas impactam a qualidade de vida imediata do recém-nascido, mas também podem predispor a condições crônicas ao longo da vida (López *et al.*, 2022). O controle glicêmico rigoroso durante a gravidez é fundamental para minimizar esses riscos, e a realização de triagens pré-natais é crucial para a identificação precoce de malformações congênitas, permitindo intervenções adequadas (Cai; Yan, 2024). Além disso, o acompanhamento constante e a educação sobre a gestão do DMG são essenciais para reduzir complicações e melhorar o prognóstico para a mãe e o bebê.

## **TRATAMENTO DO DMG E IMPACTOS NA SAÚDE FETAL**

A prevalência da obesidade materna está aumentando rapidamente em todo o mundo e os efeitos relacionados à mortalidade e morbidade foram reconhecidos tanto na mãe quanto no feto. A abordagem para o manejo do DMG envolve intervenções no estilo de vida, como no aconselhamento nutricional adequado, no controle do ganho de peso durante a gestação e na incorporação de exercícios físicos regulares e moderados. Essas mudanças podem ajudar a melhorar a sensibilidade à insulina, controlar os níveis de glicose, melhorar a oxigenação fetal e reduzir complicações (Bianchi *et al.*, 2021). Em caso de DMG, quando as mudanças no estilo de vida não são suficientes, como terapia nutricional e exercícios físicos, para manter a glicemia dentro de níveis adequados após duas semanas está indicada a associação com terapia farmacológica (Zajdenverg *et al.*, 2023).

A insulina é amplamente reconhecida como a terapia farmacológica de primeira escolha para o controle glicêmico em mulheres com DMG, devido à sua comprovada eficácia e segurança durante a gravidez. Esse perfil de segurança é reforçado pela estrutura molecular da insulina, que limita sua passagem pela

placenta, minimizando riscos ao feto. Assim, a insulina mantém-se como tratamento preferencial, especialmente em casos que demandam controle rigoroso da glicemia (Aguilera *et al.*, 2020; Zajdenverg *et al.*, 2023). O plano de tratamento para DMG deve ser personalizado, levando em consideração a gravidade da hiperglicemia, a saúde geral da gestante, suas preferências pessoais e qualquer histórico prévio de diabetes gestacional (Bianchi *et al.*, 2021).

Recentemente, a metformina tem se destacado como uma alternativa para mulheres com diabetes mellitus gestacional que enfrentam dificuldades ou preferem evitar o uso de insulina (Sheng *et al.*, 2023). Ela pode ser indicada em casos de baixa adesão à insulino terapia, falta de acesso ao medicamento, dificuldades na autoaplicação, estresse elevado associado ao uso da insulina, ou até para gestantes que adotam restrições alimentares excessivas na tentativa de evitar a necessidade de insulina (Zajdenverg *et al.*, 2023). Além disso, as mães tratadas com metformina apresentaram uma menor necessidade de terapia com insulina adicional durante a gravidez. Isso sugere que a metformina não só proporciona melhor controle glicêmico, como também simplifica o tratamento para a mãe (López *et al.*, 2022; Sheng *et al.*, 2023).

A utilização de características do teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e do IMC pré-gestacional pode contribuir para um manejo mais preciso e individualizado, minimizando complicações fetais (Bai *et al.*, 2023). Além disso, é essencial considerar as variações na resposta ao tratamento medicamentoso, já que tanto insulina quanto a metformina se mostram eficazes no controle glicêmico e em redução de complicações geradas pela DMG, cada uma com características específicas que favorecem o manejo adequado da condição (Sheng *et al.*, 2023).

As meta-análises de Sheng *et al.* (2023) e Wu, Zhang e Li (2023) apresentam uma comparação entre a terapêutica da insulina e da metformina e abordaram sobre a eficácia da metformina em proporcionar melhores desfechos neonatais sem aumentar o risco de complicações neonatais de curto prazo. As complicações maternas e neonatais associadas a metformina em comparação com a insulina, com benefícios adicionais, foram redução: do peso ao nascer, do risco de macrosomia, da necessidade de cesarianas, hipoglicemia neonatal, admissões em UTIN e na incidência de pré-eclâmpsia. Por outro lado, a pesquisa de Adikins, Aiken e Ozzane (2019) o uso de metformina em gestantes com DMG tem sido associado a um

crescimento pós-natal acelerado nas crianças, resultando em maior peso e IMC durante a infância, em comparação com aquelas tratadas com insulina. Logo, há a necessidade de maior cautela no uso da metformina devido aos seus possíveis efeitos de longo prazo no metabolismo dos recém-nascidos devido a sua passagem pela placenta e a escassez de estudos sobre os efeitos desse hipoglicemiante oral (Wu; Zhang; Li, 2023).

## **IMPACTOS NO PARTO E NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL**

### **RISCO DE PARTO PREMATURO**

Alguns desfechos obstétricos podem ser observados em gestantes com DMG como o parto prematuro, cesárea, distocia de ombro e macrossomia (Billionnet *et al.*, 2017; Lowe *et al.*, 2019). Esses desfechos se reforçam em outros estudos, como, a revisão sistemática e meta-análise realizada por Ye *et al.*, (2022), que, comparou gestantes normoglicêmicas e com DMG que resultou em maiores chances de cesárea e prematuridade na presença do distúrbio.

Um estudo realizado em São Paulo por De Luccia *et al.* (2021) analisou o impacto da DMG na membrana amniótica, e conseqüentemente, sua influência para o parto prematuro e indução de parto. Foi observado que o DMG causa disfunção da membrana através da liberação de mediadores inflamatórios, porém esse impacto não é suficiente para provocar o parto prematuro. Portanto, mesmo que haja alterações dos tecidos placentários e amnióticos, não há comprometimento da manutenção da gestação.

A presença de DMG recorrente não apenas aumenta o risco de parto prematuro, mas também eleva o risco de complicações neonatais, como distúrbios respiratórios e maior necessidade de internação em unidades de terapia intensiva neonatal. A monitorização contínua da glicemia durante a gravidez e a aplicação de medidas preventivas é fundamental para reduzir esses riscos (Li *et al.*, 2023). Se tratando de distúrbios respiratórios, a síndrome do desconforto respiratório pode estar presente em recém-nascidos de genitoras com DMG (Billionnet *et al.*, 2017).

O risco de problemas metabólicos no recém-nascido também pode estar presente na prole de mães com DMG, tanto pela disfunção placentária (Ehlers *et al.*,

2021) quanto por alterações do metabolismo lipídico no sangue do cordão umbilical (Li *et al.*, 2022). Outra afecção observada foi o baixo escore de APGAR no primeiro minuto de vida, situação que pode provocar desfechos negativos para o neonato (Ye *et al.*, 2022).

É importante salientar que as mulheres que já sofreram de diabetes gestacional em uma gestação anterior correm um risco maior de desenvolverem novamente a doença em gestações subsequentes. Este risco é particularmente alto em mulheres que são múltiparas e que possuem IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. A reincidência de DMG está fortemente ligada ao crescimento do risco de parto prematuro, demandando um monitoramento mais estrito em gestações futuras (Li *et al.*, 2023).

## RISCO PARA SAÚDE NEONATAL

O DMG tem sido amplamente associado a diversos riscos para a saúde neonatal, influenciando o desenvolvimento metabólico e aumentando a probabilidade de complicações tanto no período neonatal quanto na vida futura da criança. Entre as complicações neonatais mais frequentemente observadas, hipoglicemia foi significativamente mais comum em recém-nascidos de mães com DMG, possivelmente devido à rápida queda nos níveis de glicose após o nascimento (Ye *et al.*, 2022).

O controle glicêmico durante a gestação é fundamental para minimizar os riscos neonatais de curto prazo associados ao DMG (Sheng *et al.*, 2023). Essas complicações da DMG incluem macrossomia, fraturas de clavícula e lesões no plexo braquial, parto cesáreo, distocia de ombro, polidrâmnio, além de maior incidência de internações em unidades de terapia intensiva neonatal (Sheng *et al.*, 2023; Wu; Zhang; Li, 2023). A macrossomia, está presente em uma alta porcentagem de casos, particularmente em filhos de mães com o diabetes gestacional mal controlado, aumentando o risco de complicações no parto e após o nascimento (López *et al.*, 2022).

Um estudo realizado por Cai e Yan (2024), com 55 gestantes diagnosticadas com DMG no terceiro trimestre e 55 sem diagnóstico de DMG, observou que a incidência de polidrâmnio ou oligodrâmnio, macrossomia, pré-eclâmpsia, sofrimento fetal, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, restrição de crescimento

fetal, baixo peso ao nascer e asfixia neonatal em gestantes com DMG foi significativamente maior do que gestantes sem esse distúrbio.

Os filhos de mães com DMG têm risco significativamente maior de desenvolver DM2 e outras condições metabólicas ao longo da infância e juventude (Blotsky *et al.*, 2021). Além disso, o fenômeno da programação metabólica explica como a exposição intrauterina à hiperglicemia materna pode predispor o feto à obesidade e doenças metabólicas, perpetuando um ciclo transgeracional de problemas de saúde (Luccia *et al.* 2021). Além disso, a comparação entre o IMC de crianças expostas à metformina intraútero e aquelas expostas à insulina revelou um aumento nesse parâmetro, possivelmente devido aos maiores volumes de gordura visceral e abdominal, fatores associados ao desenvolvimento de doenças cardiometabólicas na vida adulta (Adikins; Aiken; Ozzane, 2019).

A prevenção e o controle do DMG exigem uma abordagem multidisciplinar, incluindo educação nutricional, incentivo à atividade física e manejo adequado da condição de saúde da mãe, com o objetivo de melhorar os resultados de saúde tanto para a mãe quanto para o recém-nascido, minimizando as alterações fisiológicas na placenta que exacerbam o risco de complicações neonatais, como macrosomia, que pode levar à necessidade de cesariana e ao risco de distócia de ombro durante o parto, além de prevenir doenças crônicas nas gerações futuras (Bianchi *et al.*, 2021).

## MONITORAMENTO INFANTIL

Bebês nascidos de mães com DMG têm um risco aumentado de desenvolver complicações metabólicas a longo prazo, incluindo maior predisposição à obesidade e DM2 (Blotsky *et al.*, 2021). Mesmo que essas complicações não sejam imediatamente aparentes ao nascimento, há evidências de que essas crianças devem ser monitoradas por períodos prolongados, com o objetivo de detectar precocemente distúrbios metabólicos que possam se manifestar ao longo da infância e juventude (Aguilera *et al.*, 2020).

Além disso, filhos de mães com DMG apresentaram menor sensibilidade à insulina em comparação com aqueles cujas mães não tiveram DMG. Esses filhos também mostraram maior peso corporal, maior soma de dobras cutâneas, histórico

familiar mais frequente de diabetes entre parentes de primeiro grau, bem como pior desempenho pelo índice Matsuda de sensibilidade à insulina, secreção de insulina (índice insulinogênico) e compensação das células beta ( $\beta$ ) para resistência à insulina (índice de disposição), quando comparados aos filhos de mães sem DMG.

Segundo Adikins, Aiken e Ozzane (2019), crianças de mães tratadas com metformina apresentaram um crescimento pós-natal acelerado, resultando em maior peso e IMC entre 18 meses e 2 anos de idade, em comparação com aquelas cujas mães foram tratadas com insulina.

No estudo de Lowe et al. (2019), foi realizada uma análise das associações entre a glicose materna e os resultados perinatais adversos de filhos de mães com DMG, como sobrepeso e obesidade. Os resultados demonstraram que a hiperglicemia materna durante a gestação está associada a um maior risco de intolerância à glicose e resistência à insulina na infância, que não estão associadas ao IMC materno e infantil. Outra análise foi entre a exposição intrauterina ao DMG e o estágio atual de maturação sexual (Tanner), variáveis que não apresentaram interações estatísticas significativas que avaliavam a variabilidade potencial das associações em diferentes estados puberais.

## **Conclusão**

A revisão de literatura destacou o impacto do DMG no desenvolvimento fetal e suas repercussões, bem como a implicação do manejo e do tratamento medicamentoso durante a gestação na saúde fetal. A hiperglicemia materna afeta o crescimento fetal podendo causar macrossomia e conseqüentemente maior risco de distocias, intervenções obstétricas, alteração na função cardiovascular resultando em cardiopatias congênitas, hipóxia fetal causada por disfunções placentárias e outras malformações congênitas. Além disso, há associação da DMG com o parto prematuro, desconforto respiratório e o risco de DM2 e de maiores índices de intolerância a glicose na infância de filhos de mães com essa condição.

O manejo glicêmico rigoroso durante a gestação mostrou-se eficaz na redução de complicações neonatais como, hipoglicemia e macrossomia. A insulina é a primeira escolha para controle glicêmico e foi considerada eficaz para a redução de macrossomia e a decorrente ocorrência de distocias ou parto cesáreo. A metformina foi considerada em alguns casos, e, em relação às repercussões

intrauterinas nos fetos mostrou-se eficaz, porém ainda há a necessidade de mais estudos acerca do uso desse hipoglicemiante oral. Embora o conhecimento atual sobre as complicações fetais relacionadas ao DMG seja amplo, ainda há lacunas a serem estudadas para aprofundar o entendimento sobre os impactos no desenvolvimento fetal, neonatal e infantil, bem como em que momento da gestação as repercussões ocorrem. Essa análise reforça a complexidade do DMG e identifica áreas que exigem maior atenção da pesquisa científica, com o objetivo de aprimorar o conhecimento do impacto da hiperglicemia nas fases do desenvolvimento fetal, para assim aprimorar o manejo dessa endocrinopatia comumente relatada e assim, melhorar os desfechos materno-fetais.

## REPERCUSSIONS OF GESTATIONAL DIABETES ON THE FETUS: a literature review

### Abstract

**Introduction:** Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a condition characterized by glucose intolerance that arises or is diagnosed during pregnancy, significantly impacting the health of both the mother and the fetus. Recognized as a major global public health challenge, this condition is often associated with substantial complications during pregnancy and fetal development. **Objective:** To compile and analyze available evidence in the scientific literature on the impact of gestational diabetes on fetal development, discussing its consequences, risk factors, and the need for effective interventions, as well as identifying potential gaps in existing research. **Methodology:** This is a narrative review based on articles selected from databases such as the Virtual Health Library, ScienceDirect, and PubMed, including studies published between 2019 and 2024 in English and Portuguese. **Development:** Strict control of gestational hyperglycemia is essential to minimize complications in fetal development, including neonatal risks and future metabolic disorders. Among the most common adverse outcomes are macrosomia, placental abnormalities, fetal hypoxia, and congenital anomalies, all stemming from the direct effects of maternal hyperglycemia in utero. Maternal obesity is a factor that can exacerbate these adverse effects. The complications may be short- or long-term, ranging from neonatal complications, such as neonatal hypoglycemia, to Type 2 Diabetes Mellitus and childhood obesity. Individualized interventions, such as dietary changes, medication use, and continuous glucose monitoring, have demonstrated significant benefits in reducing the impacts of GDM on the fetus. **Conclusion:** GDM affects fetal growth, with identified conditions such as macrosomia, dystocia, obstetric interventions, congenital heart defects, fetal hypoxia, and other congenital malformations. Additionally, there are repercussions during the neonatal period and childhood. Insulin has proven effective in glycemic control, reducing complications, while metformin, though effective, requires further studies to evaluate its safety in relation to fetal health.

**Keywords:** Gestational Diabetes. Hyperglycemia. Congenital Malformations. Metabolic Dysfunction.

## Referências

ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. 1, p. S1-S232, 2021.

ADKINS, J. L. T.; AIKEN, C. E.; OZANNE, S. E. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 16, n. 8, p. e1002848, 2019.

AGUILERA, J. *et al.* Paired maternal and fetal cardiac functional measurements in women with gestational diabetes mellitus at 35-36 weeks' gestation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 2020, p. 1-10, 2020.

ANDERSEN, A. S. *et al.* The association between second trimester ultrasound fetal biometrics and gestational diabetes. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 276, p. 139–143, 2022.

BAI, W. *et al.* Evaluating the effect of gestational diabetes mellitus on macrosomia based on the characteristics of oral glucose tolerance test. **Clinica Chimica Acta**, v. 544, p. 117362, 2023.

BIANCHI, C. *et al.* The role of obesity and gestational diabetes on placental size and fetal oxygenation. **Placenta**, v. 101, p. 1-6, 2021.

BILLIONNET, C. *et al.* Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. **Diabetologia**, v. 60, n. 4, p. 636-644, 2017.

BLOTSKY, A. L. *et al.* Gestational diabetes associated with incident diabetes in childhood and youth: a retrospective cohort study. **CMAJ**, v. 191, n. 15, p. E410-7, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde; Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Diabetes. **Cuidados obstétricos em diabetes mellitus gestacional no Brasil**. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Brasília: Editora MS, 2021. 105 p.

CAI, D.; YAN, S. Ultrasonographic diagnosis of fetal hemodynamic parameters in pregnant women with diabetes mellitus in the third trimester of pregnancy. **Heliyon**, v. 10, p. e30352, 2024.

CHEN, L. *et al.* Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 300, n. 6, p. 1491–1506, 2019.

DE LUCCIA, T. P. B. *et al.* O efeito do diabetes mellitus gestacional no compartimento fetal. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 145, p. 103314, 2021.

EBSERH. Escola Brasileira de Serviços Hospitalares. **Protocolo de distócias**. Protocolo. Brasília: Ministério da Educação, 2023.

EHLERS, E. *et al.* Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: A scoping review. **Placenta**, v. 116, p. 58-66, 2021.

FEBRASGO. Federação Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia. Diabetes gestacional. **Femina**, v. 47, n. 11, p. 786-796, 2019.

GANDEVANI, S. B. *et al.* The effect of mild gestational diabetes mellitus treatment on adverse pregnancy outcomes: a systemic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 640004, 2021.

HOSNI, A. *et al.* Cinnamaldehyde mitigates placental vascular dysfunction of gestational diabetes and protects from the associated fetal hypoxia by modulating placental angiogenesis, metabolic activity and oxidative stress. **Pharmacological Research**, v. 165, n. 105426, 2021.

LI, G. *et al.* Does recurrent gestational diabetes mellitus increase the risk of preterm birth? A population-based cohort study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 199, 2023.

LI, Y. *et al.* Analysis of specific lipid metabolites in cord blood of patients with gestational diabetes mellitus. **Biocell**, v. 46, p. 1565-1573, 2022.

LÓPEZ, M. F. *et al.* Flexible treatment of gestational diabetes mellitus adjusted according to intrauterine fetal growth versus treatment according to strict maternal glycemic parameters: a randomized clinical trial. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 10, n. 1, p. e002915, 2022.

LOWE, W. L. *et al.* Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. **Diabetes care**, v. 42, n.3, p. 372, 2019.

MARTINS, A. M.; BRATI, L. P. Tratamento para o diabetes mellitus gestacional: uma revisão de literatura. **Femina**. v. 49, n. 4, p. 251-6, 2021.

PLOWS, J. F. *et al.* The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, 2018.

RIOS, W. L. F *et al.* Repercussões do diabetes mellitus no feto: alterações obstétricas e malformações estruturais. **Feminina**, p. 307-316, 2019.

SANTOS, T. L.; *et al.* Principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de diabetes gestacional. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, v. 16, p. e9537-e9537, 2021.

SHENG, B. *et al.* Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. **Acta Diabetologica**, v. 60, n. 1, p. 595–608, 2023.

WU, R.; ZHANG, Q.; LI, Z. A meta-analysis of metformin and insulin on maternal outcome and neonatal outcome in patients with gestational diabetes mellitus. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 37, n. 1, p. 2295809, 2023.

YE, W. *et al.* Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. **The BMJ**, v. 377, n. 67946, 2022.

ZHANG, T. N. *et al.* Risks of specific congenital anomalies in offspring of women with diabetes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births. **PLoS medicine**, v. 19, n. 2, p. e1003900, 2022.

ZAJDENVERG, L, *et al.* Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2023.