



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS DOS SANTOS RUA

Diabetes mellitus tipo 1 e gravidez

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

JANEIRO/2017

Diabetes mellitus tipo 1 e gravidez

Autora:

Inês dos Santos Rua¹

Afiliação

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Contacto:

Inês dos Santos Rua

E-mail: ines.s.rua@gmail.com

ÍNDICE

Resumo.....	3
Abstract	5
Símbolos e siglas	7
Introdução.....	8
Material e métodos	10
Classificação e diagnóstico da DM tipo 1	11
Fisiopatologia da DM tipo 1.....	13
Alterações maternas	16
Complicações maternas.....	17
Agravamento das complicações da diabetes	17
Complicações da gravidez	18
Complicações fetais.....	20
Acompanhamento da gravidez	22
Aconselhamento pré-concepcional.....	22
Seguimento durante a gravidez.....	26
Controlo no parto.....	31
Recomendações pós-parto	33
Conclusão	35
Referências bibliográficas	36

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) é uma doença metabólica crónica que apresenta uma incidência crescente e que pode estar presente em mulheres em idade fértil que pretendam engravidar. Assim, com este artigo pretendeu-se abordar a classificação, diagnóstico e fisiopatologia da DM tipo 1, quais as alterações e complicações associadas a esta patologia na gravidez e quais as estratégias utilizadas para o controlo e seguimento da gravidez na mulher com DM tipo 1.

Para isso fez-se pesquisa de artigos na PubMed e outro tipo de documentos, publicados entre 2006 e 2016, escritos em inglês ou português, e que abordassem o tema.

As adaptações do organismo materno à gravidez provocam alterações no equilíbrio metabólico da diabética, provocando um maior risco de hipoglicemia no primeiro trimestre e de hiperglicemia especialmente no terceiro trimestre. A gravidez na doente com diabetes implica maior risco de cetoacidose diabética, assim como possível agravamento das complicações da diabetes, retinopatia e nefropatia, e aumento do risco de complicações obstétricas, como abortamento espontâneo, pré-eclâmpsia, parto pré-termo e parto distócico. A presença da diabetes materna implica também um aumento do risco de complicações fetais, como malformações, distócia de ombros, ser grande para a idade gestacional, Apgar inferior a 7 aos 5 minutos, hipoglicemia neonatal e morte perinatal.

O seguimento da doente com DM tipo 1 deve ocorrer desde o período pré-concepcional até ao período pós-parto em centro diferenciado. Durante todo este período pretende-se planear a gravidez, manter um bom controlo metabólico, tentando especialmente manter a normoglicemia de forma segura e diagnosticar e tratar atempadamente possíveis alterações ou complicações que surjam.

Com este artigo, concluiu-se que as mulheres com DM tipo 1, que não apresentem complicações graves da diabetes, podem engravidar se forem adequadamente acompanhadas e participarem ativamente no seu controlo metabólico.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Tipo 1; Gravidez; Gravidez na Diabética; Complicações da Diabetes.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus is a chronic and metabolic disease whose incidence is rising. Fertile women can have this disease and may want to become pregnant. So, with this article, we wanted to discuss diabetes's classification, diagnosis and physiopathology, complications during pregnancy associated with this disease and what are the strategies used in management of the pregnancy in women with type 1 diabetes.

In order to do that, we have made a search for articles in Pubmed and also looked for other documents, all written between 2006 and 2016 in English or Portuguese and related with the topic.

The maternal body adaptations to pregnancy make changes on metabolic balance, improving the hypoglycaemia risk during the first trimester and the hyperglycaemia risk, in particular, during the third trimester. The pregnancy in these women increases the risk of diabetic ketoacidosis and progression of diabetic complication, such as retinopathy and nephropathy, and also raise the risk of obstetric complications, like miscarriage, pre-eclampsia, pre-term birth and obstructed labour. The presence of maternal diabetes also increases the risk of foetal complications, such as malformations, shoulder dystocia, being large for gestational age, Apgar less than 7 at 5 minutes, neonatal hypoglycaemia and perinatal death.

The management of the women with type 1 diabetes should be from preconception until postpartum and occur in a differentiated centre. During this all-time, the pregnancy should be planned, keeping a good glycaemic control, especially trying to maintain safely the glycaemia in the normal range, and diagnose and treat possible changes and complications.

We have concluded, with this article, that women with type 1 diabetes mellitus can get pregnant, if they haven't serious complications of diabetes, if they are well followed and participate in their metabolic control actively.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 1; Pregnancy; Pregnancy in Diabetics; Diabetes Complications.

SÍMBOLOS E SIGLAS

\approx – “Aproximadamente”

\leq – “Até”

\geq – “A partir de”

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists

ARA – Antagonista do recetor da angiotensina II

DM – Diabetes mellitus

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

HDL – Lipoproteína de alta densidade

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IG – Idade gestacional

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NPH – Neutral Protamine Hagedorn / insulina humana isofânica

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica e multifatorial. Esta patologia implica uma alteração do metabolismo dos hidratos de carbono, provocando um quadro de hiperglicemia que, de forma mantida, tem repercussões a nível de vários órgãos.

A diabetes mellitus é classificada em quatro categorias gerais: diabetes mellitus tipo 1 (em que existe ausência de produção de insulina), diabetes mellitus tipo 2 (em que existe insulinoresistência, ocorrendo um défice relativo de insulina), diabetes gestacional (diabetes diagnosticada durante a gravidez) ou outros tipos específicos de diabetes (que estão associados a outras causas como, por exemplo, devido a doenças do pâncreas exócrino, como a fibrose quística; induzida química ou farmacologicamente; devida a alterações genéticas hereditárias, nas síndromes de diabetes monogénica; devido a endocrinopatias; ou devido a infeções).^{1,2}

A DM tipo 1 surge na maioria dos casos em idades precoces. Estima-se que a prevalência, em Portugal, seja cerca de 1,5 por 1000 entre crianças com idade inferior a 15 anos, com uma incidência, neste grupo, de cerca de 0,2 por 1000 por ano.³ Estudos mostram que existe uma tendência para o aumento da incidência desta doença, tendo ocorrido um aumento de cerca de 2,8%, a nível global, entre 1990 e 1999.⁴ Estes valores são bastante significativos, uma vez que se trata de uma doença crónica.

Como a diabetes tipo 1 surge, na maioria das situações, previamente à idade adulta, há mulheres em idade fértil com esta patologia e que pretendem engravidar. Assim, é necessário perceber quais as diferenças entre a gravidez de baixo risco e a gravidez numa mulher com DM tipo 1, compreender quais os riscos associados, quer para a mãe quer para o feto, e de que forma se pode prevenir as possíveis complicações. Deste modo, as mulheres diabéticas que pretendam engravidar podem ser adequadamente informadas e aconselhadas, sendo feito um seguimento adaptado à sua situação.

Este artigo tem como objetivos referir os tipos de DM tipo 1 e o seu diagnóstico, abordar a sua fisiopatologia e mostrar de que forma esta interfere nas alterações fisiológicas da gravidez, apresentar as alterações maternas decorrentes da DM tipo 1 numa gravidez e explicitar as alterações provocadas pela DM materna no feto. Tem também como objetivo abordar as estratégias atualmente recomendadas para o seguimento e controlo destas grávidas, de forma a minorar as complicações inerentes a este quadro.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta revisão narrativa da literatura, começou-se por uma pesquisa alargada na plataforma PubMed sobre o tema. Para tal, utilizou-se como palavras-chave as expressões “type 1 diabetes” e “pregnancy”, para pesquisa de artigos em inglês, e “diabetes tipo 1” e “gravidez”, para pesquisa de artigos em português. Apenas foram considerados os artigos publicados entre 2006 e 2016. Em seguida, foram selecionados os artigos que poderiam ter interesse para a realização do trabalho, sendo excluídos os artigos que apenas dissessem respeito à diabetes mellitus tipo 2 ou à diabetes gestacional.

Posteriormente foram realizadas pesquisas adicionais mais específicas para complementar a informação recolhida, na plataforma PubMed, usando também como palavras-chave: “prevalence of diabetes”, “incidence of diabetes”, “classification of diabetes”, “pathophysiology”, “complications”, “neuropathy in pregnancy” e “management of pregnancy”.

Recorreu-se ainda a livros de texto, para completar informação, e a artigos disponíveis *online* realizados por equipas especializadas no tema, que apresentam diretrizes fidedignas e que podem ser seguidas pela comunidade médica.

Após ser reunida a informação necessária, esta foi tratada e produziu-se o artigo apresentado.

CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA DM TIPO 1

Na diabetes mellitus tipo 1, ocorre destruição das células β dos ilhéus de Langerhans, cessando a produção de insulina, o que provoca uma insulinopenia absoluta, na maioria dos casos.¹ A diabetes tipo 1 pode ser classificada em imuno-mediada (DM tipo 1A) e em idiopática (DM tipo 1B).^{1,2,5}

Na diabetes imuno-mediada ocorre a formação de auto-anticorpos que provocam a destruição das células β . Esta destruição pode ocorrer a diferentes ritmos, ocorrendo geralmente mais rapidamente em crianças e jovens, em comparação com o que sucede nos adultos.¹ Na diabetes tipo 1A é possível identificar auto-anticorpos para células dos ilhéus de Langerhans, insulina, glutamato descarboxilase (GAD65), tirosina fosfatase IA-2 e IA2 β e transportador de zinco (ZnT8).^{1,6} Esta etiologia é confirmada pela presença de, pelo menos, um destes auto-anticorpos.¹

A diabetes tipo 1A é considerada uma patologia poligénica⁶ e multifatorial¹, embora haja uma grande relação entre determinados alelos HLA DR/DQ e a progressão da doença.^{1,6}

Na diabetes tipo 1 idiopática não se encontram os auto-anticorpos referidos anteriormente e não existe associação com os alelos HLA já referidos.¹ Esta forma de diabetes tipo 1 é bastante menos frequente que a imuno-mediada e considera-se que apresenta uma forte componente hereditária.¹

O diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 é ponderado em doentes que se apresentam com poliúria, polidipsia e perda ponderal, principalmente em crianças e em adultos jovens, ou com quadros de cetoacidose.

O diagnóstico de diabetes mellitus é confirmado, segundo a *American Diabetes Association*, se cumprido um dos seguintes critérios:¹

- HbA1c $\geq 6,5$ %, realizado num laboratório com método certificado;
- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, com jejum de, pelo menos, 8 horas;
- Glicemia às 2 horas de prova de tolerância à glicose oral ≥ 200 mg/dL;
- Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL num doente com sintomas típicos de hiperglicemia.

No caso dos três primeiros critérios, na ausência de hiperglicemia evidente, os testes devem ser repetidos para confirmação dos resultados.

Após o diagnóstico de diabetes mellitus, o diagnóstico de diabetes tipo 1 imuno-mediada é confirmado se, pelo menos, um dos auto-anticorpos anteriormente referidos for positivo.

FISIOPATOLOGIA DA DM TIPO 1

A DM tipo 1 é provocada pela destruição das células β dos ilhéus de Langerhans. Na DM tipo 1A (cerca de 90% dos casos de DM tipo 1)⁵ sabe-se que esta lesão ocorre devido a um mecanismo humoral autoimune.^{5,7} A causa primária deste processo autoimune continua por esclarecer. Nesta patologia há uma lesão seletiva das células β dos ilhéus de Langerhans, sem aparente lesão das células α , das células δ ou das células PP.⁵

Considera-se que ocorre envolvimento da imunidade humoral e celular, com infiltrado linfocítico⁸ nos ilhéus de Langerhans, com predomínio de linfócitos T. Outras células como macrófagos, linfócitos B, células dendríticas e plasmócitos também estão presentes em menor concentração.^{5,8}

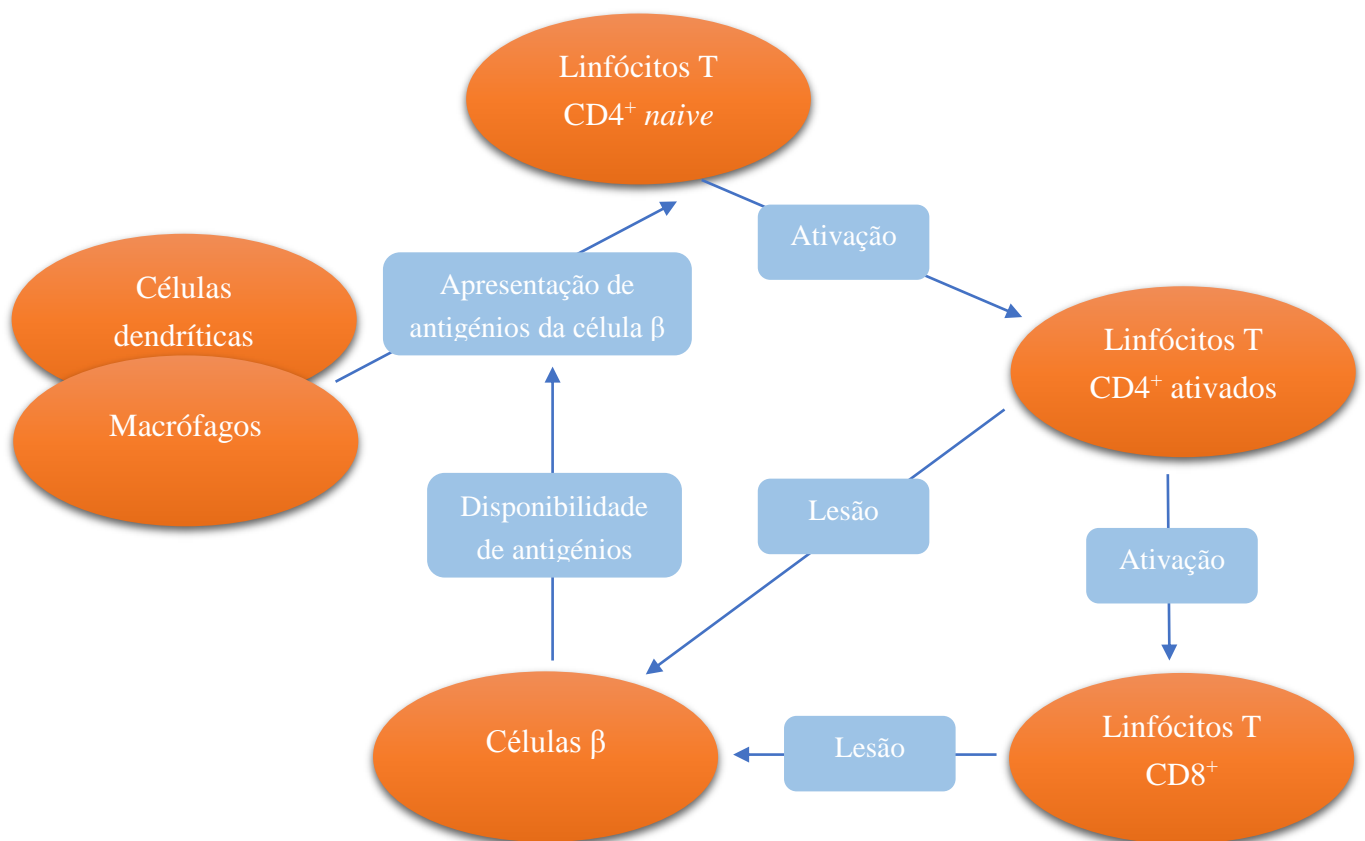


Figura 1 – Esquema ilustrativo da fisiopatologia da DM tipo 1, baseado em Gan et al⁸

Segundo Gan *et al*, as células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos) apresentam antígenos da célula β a linfócitos T CD4⁺ naïve, dando início ao

processo de destruição das células β . Em seguida, ocorre ativação dos linfócitos $CD4^+$, que por sua vez intervêm na ativação de linfócitos T $CD8^+$, que vão provocar a morte das células β . Esta provoca uma maior disponibilidade de antígenos, dando continuidade ao processo, como ilustrado na figura 1.⁸

A nível histológico observa-se uma grande heterogeneidade, podendo estar presentes, na mesma secção de pâncreas, ilhéus de Langerhans normais sem qualquer infiltrado, ilhéus de Langerhans com células β intensamente infiltrados e ilhéus de Langerhans já sem células β (também chamados ilhéus “pseudoatróficos”).⁷

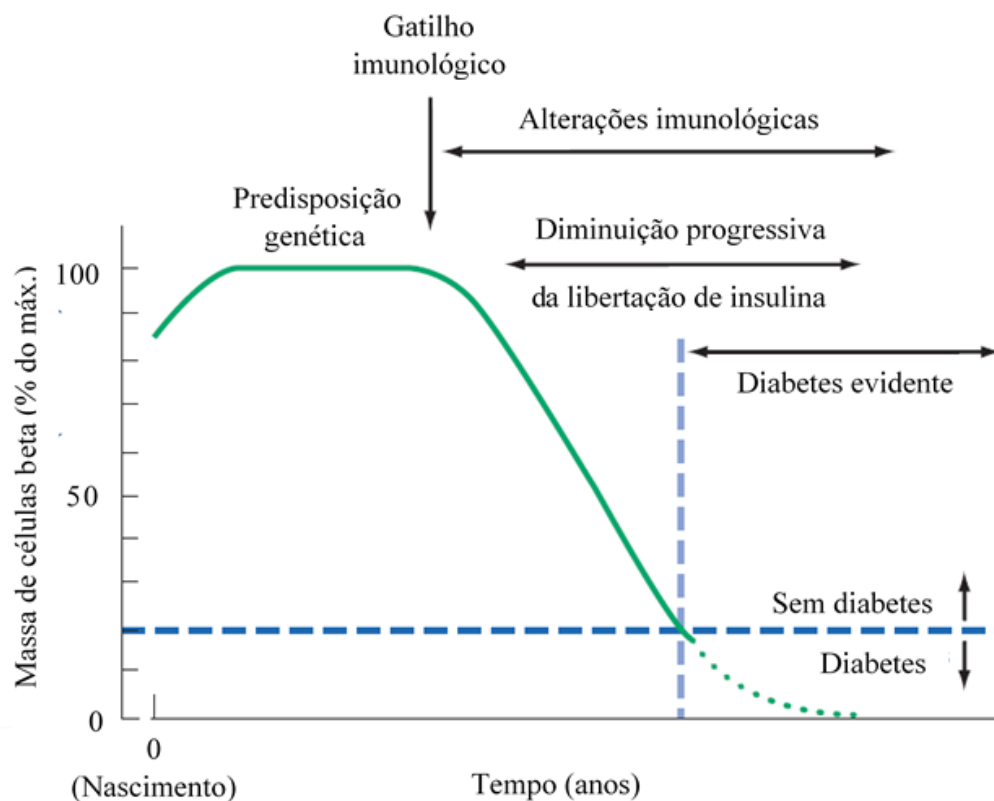


Figura 2 – Modelo temporal do desenvolvimento da DM tipo 1A.

Quando indivíduos geneticamente predispostos são expostos ao estímulo precipitante, inicia-se um processo imunológico autoimune, com redução gradual da massa de células β e diminuição progressiva da produção de insulina. Adaptado de Kasper et al.²

Considera-se que existe um espaçamento temporal (figura 2), com duração muito variável de acordo com cada doente, desde o início do processo de destruição das células β até

ao diagnóstico da DM. Isto ocorre porque a patologia apenas se manifesta quando cerca de 70 a 80% da massa de células β foi destruída,² uma vez que as células funcionais residuais não produzem insulina suficiente para manter a normoglicemia.

ALTERAÇÕES MATERNAS

A gravidez implica várias adaptações do organismo materno ao estado gravídico. Destas é importante realçar as alterações hematológicas, com hemodiluição e diminuição da albumina sérica, alterações vasculares com diminuição da pressão arterial e diminuição da resistência pré-capilar, com aumento da taxa de filtração glomerular, e alterações endócrinas.

A nível endócrino, na mulher não diabética, há uma diminuição da glicemia em jejum na primeira metade da gravidez, devido a uma maior produção de insulina e a uma maior utilização periférica da glicose, enquanto na segunda metade da gravidez dá-se um aumento da glicemia pós-prandial, devido ao aumento da resistência periférica à insulina, que não é totalmente compensada pelo aumento de insulina.

No caso da mulher com diabetes mellitus tipo 1, devido à ausência total de produção de insulina, ocorre uma má adaptação do metabolismo dos hidratos de carbono,⁹ sendo necessário o aumento da dose de insulina ao longo da gravidez, podendo, no final do terceiro trimestre, chegar até cerca de três vezes a dose realizada na pré-concepção,^{9,10} de acordo com o aumento das necessidades calóricas.

Alguns autores referem também que no início da gravidez há um maior risco de hipoglicemia, podendo ser necessário alterar o esquema de insulina nesta fase. Este facto pode dever-se a alterações no padrão alimentar, por exemplo devido a enjoos matinais,¹⁰ e a uma maior utilização da glicose, podendo exigir uma diminuição da dose de insulina.¹¹

COMPLICAÇÕES MATERNAS

As complicações maternas na gravidez na mulher com diabetes mellitus tipo 1 dividem-se em dois grupos: agravamento das complicações da diabetes e complicações da gravidez.

Agravamento das complicações da diabetes

As complicações da diabetes tipo 1 mais frequentes são: hipoglicemia (referida anteriormente), cetoacidose diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética e neuropatia diabética.

Devido à estimulação da lipólise que ocorre durante o jejum na gravidez,¹¹ estas grávidas têm um maior risco de desenvolver cetoacidose diabética,^{11,12} apesar de ser uma complicação pouco frequente em diabéticas controladas. Ainda assim, deve-se suspeitar desta complicação em casos de vômitos e/ou desidratação com glicemia superior a 200mg/dL.¹³

Relativamente à retinopatia diabética, existe o risco da sua progressão,^{9-11,13} sendo a sua progressão relacionada com o estado inicial,¹⁰ ou seja, não se espera desenvolvimento de retinopatia em casos em que esta ainda não estava presente¹⁰ e considera-se mais provável a progressão de uma retinopatia se esta for grave.¹¹ Como fatores de risco para a progressão da retinopatia são referidos: a existência de retinopatia prévia,^{11,13} a duração da DM,^{11,13} o fraco controlo glicémico na conceção,^{11,13} o grau de hiperglicemia¹³ e a sua rápida normalização,¹¹ e a presença de hipertensão crónica,¹³ proteinúria¹¹ ou pré-eclâmpsia.¹³ Fisiopatologicamente, considera-se que a vasodilatação, a retenção de fluidos e o aumento do fluxo sanguíneo, que ocorrem durante a gravidez, são responsáveis por acelerar a perda da capacidade de auto-regulação dos capilares retinianos.¹³

O risco de progressão da nefropatia diabética presente nestas grávidas,¹⁰ caracteriza-se por diminuição da filtração glomerular e hipertensão, com aumento da proteinúria.¹³ O aumento da proteinúria é tanto maior quanto maior for o seu valor no início da gravidez, podendo

aumentar para o dobro ou triplo no terceiro trimestre, o que pode confundir e levar ao errado diagnóstico de pré-eclâmpsia.¹³ Considera-se também que em grávidas que não apresentem nefropatia de base não existe o risco desta se desenvolver numa gravidez sem outras complicações.¹¹

Alterações da neuropatia diabética na gravidez ainda não se encontram bem esclarecidas,^{11,13} embora se saiba que mulheres com uma grave disfunção autonómica não toleram bem a gravidez.¹¹ Esta disfunção autonómica pode manifestar-se por gastroparésia, vômitos, diarreia, obstipação, aumento da frequência ou retenção urinária e neuropatia autonómica cardíaca com hipotensão postural. A gastroparésia agrava as náuseas e vômitos típicos da gravidez, provocando uma alteração na absorção dos nutrientes e uma dificuldade acrescida no controlo glicémico. A neuropatia autonómica cardíaca, que se acredita estar presente em cerca de 11 a 33% dos diabéticos jovens, pode estar associada a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a disfunção diastólica, tendo como manifestações: hipotensão ortostática, labilidade da tensão arterial com a anestesia geral, intolerância ao exercício físico, arritmias, isquemia miocárdica assintomática e aumento de eventos cardiovasculares.¹⁴

Complicações da gravidez

A nível obstétrico, as complicações mais frequentes nestas grávidas são o abortamento espontâneo, a pré-eclâmpsia, o parto pré-termo e o parto distócico.⁹

O abortamento espontâneo é uma complicação comum da gravidez. As mulheres com diabetes mellitus tipo 1 apresentam um maior risco de abortamento espontâneo,^{15,16} com uma incidência entre 13,3%¹⁷ e 19,6%.¹⁶ Autores consideram que este aumento se deve ao aumento da prevalência de malformações. Segundo McGrogan *et al*, o total de perdas embrionárias e fetais nas mulheres com DM tipo 1 é cerca de 33,4%, sendo também superior ao das mulheres não diabéticas (29,6%).¹⁶

Nas grávidas com DM tipo 1, já com patologia micro e macrovascular, a hipertensão arterial e a pré-eclâmpsia, complicações relativamente frequentes na gravidez, são ainda mais frequentes. A prevalência da hipertensão na gravidez de mulheres com diabetes mellitus tipo 1 apresenta valores entre 1,6%¹⁸ e 20%¹⁹, cerca do dobro comparativamente com a população controlo (0,87%¹⁸ – 10%¹⁹). Relativamente à pré-eclâmpsia, estudos indicam que esta é cerca de 4 vezes mais frequente nestas grávidas,¹⁰ com uma prevalência entre 5% - 14%.¹⁸⁻²⁰

Múltiplas investigações revelaram ainda que nas grávidas com diabetes mellitus tipo 1 o risco de parto pré-termo se encontra aumentado, comparativamente à população sem esta patologia, apresentando uma prevalência entre 21 e 39%, enquanto na população controlo apenas entre 5,1 a 8,1%.¹⁸⁻²⁰ Considera-se que existe relação entre o aumento de partos pré-termo e o mau controlo glicémico durante a gestação,²⁰ que poderá ser explicada pela relação entre a hiperglicemia materna e fetal e a hipóxia fetal crónica, que por sua vez leva também ao aumento do número de partos distócicos.¹⁸ Segundo Golbert *et al*, a gravidade da diabetes, a presença de proteinúria no início da gravidez, complicações hipertensivas, hidrâmnios e infeção podem também estar relacionados com o aumento do risco de parto pré-termo.¹¹

Nestas doentes, o risco de parto distócico é também maior, apresentando a cesariana uma prevalência de 46% (12% na população controlo) e o parto com recurso a fórceps ou ventosa de 9,6% (6,6% na população controlo), dados do estudo de larga base populacional, com dados colhidos entre 1991 e 2003, na Suécia.¹⁸

COMPLICAÇÕES FETAIS

As alterações metabólicas que ocorrem nestas grávidas, devido à coexistência da diabetes tipo 1, assim como as complicações dela decorrentes, podem provocar alterações no normal desenvolvimento do feto.

A hiperglicemia provoca uma hiperinsulinemia fetal, uma vez que a glicose atravessa a barreira fetoplacentária livremente, apenas de acordo com o gradiente de concentração, ao contrário da insulina. Como tal, é estimulada uma maior produção de insulina a nível do pâncreas fetal. Esta hiperinsulinemia fetal provoca uma maior deposição de gordura e um maior crescimento ósseo, que justifica o aumento do número de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e macrossômicos, assim como o aumento da prevalência da distócia de ombros.

O número de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (ou seja, com peso acima do percentil 90 para a idade gestacional) está aumentado, apresentando valores entre 30,2% e 52,9%,^{17,18,21} em comparação com a restante população em que estes casos representam apenas cerca de 3,6%.¹⁸ A macrossomia foi relatada entre 4,6%²¹ no Japão e 34,7%¹⁸ na Finlândia. Já a distócia de ombros apresenta uma prevalência cerca de 8 vezes superior, sendo cerca de 2,1%,¹⁸ nos fetos de mães com diabetes tipo 1, em comparação com o a população controlo em que esta prevalência é cerca de 0,25%.¹⁸

Vários estudos indicam que existe um maior risco de malformações neste grupo, estando a prevalência destas entre 4% e 4,7%¹⁷⁻²¹ (para 1,6%¹⁹ a 1,8%¹⁸ no grupo controlo). Considera-se que a hiperglicemia tem um papel importante no aumento do risco de malformações, sendo as malformações cardíacas e músculo-esqueléticas as mais frequentes.⁹ É também referido que as malformações congénitas são responsáveis por 50 % das mortes no período perinatal neste grupo.¹¹

Segundo Owens *et al.*,¹⁹ há também aumento do risco de hipoglicemia neonatal, ocorrendo em cerca de 20% dos recém-nascidos com mães com DM tipo 1 (para 0,4% na população controle).

Foi ainda observado um aumento para cerca do triplo o número de casos em que o valor do índice de Apgar aos 5 minutos é inferior a 7,^{15,18} cerca de 3,1% (1,1% na população controle),¹⁸ considerando-se que existe um aumento do risco de asfixia devido a alterações vasculares placentárias.¹⁵

Vários estudos verificaram o aumento da mortalidade perinatal neste grupo.^{9,18,22} Segundo dados do estudo de larga base populacional de Persson *et al.*, a mortalidade perinatal neste grupo é cerca de 20‰ (controle: 4,8‰).¹⁸

O aumento do risco de polidrâmnios, policitemia, icterícia neonatal¹⁹ e síndrome de dificuldade respiratória¹⁸ é também referido por alguns autores.

Relativamente ao desenvolvimento dos filhos de mulheres com DM tipo 1, os estudos sobre uma possível diminuição da capacidade cognitiva neste grupo não são consensuais.^{23,24} É referida também evidência de que o aumento da adiposidade e um maior risco cardiovascular têm relação causal direta com a exposição à DM materna.²⁴ Sendo também referida a possibilidade do aumento do risco de DM tipo 2 neste grupo.²⁵

ACOMPANHAMENTO DA GRAVIDEZ

A gravidez na mulher com diabetes tipo 1 deve ser programada e devidamente preparada, seguida adequadamente em centro especializado em Diabetes e Gravidez.²⁶ O parto e o período pós-parto também exigem alguns cuidados específicos nestas mulheres, como será referido posteriormente.

Aconselhamento pré-concepcional

A mulher com diabetes mellitus tipo 1, quando decide engravidar, deve ser encaminhada para um centro especializado em diabetes e gravidez da sua região,²⁶ de forma a preparar adequadamente a gravidez.

Na consulta de planeamento deve informar-se a futura grávida dos riscos inerentes à gravidez, tendo em conta que tem diabetes mellitus tipo 1, referindo o risco de agravamento das complicações diabéticas e o risco aumentado de complicações da própria gravidez e de complicações fetais.^{26,27} Da mesma forma, deve informar-se que um bom controlo glicémico, pré-concepcional e durante a gravidez, contribui para a redução do risco das complicações referidas anteriormente.²⁷ É essencial que seja feita uma contraceção eficaz até que seja atingido um adequado controlo glicémico, devendo evitar-se a gravidez não planeada.^{27,28} A suspensão da contraceção só deve ocorrer após aprovação por parte da equipa médica responsável pela doente.

A mulher com DM tipo 1 deve ser também esclarecida que a sua gravidez vai exigir um controlo mais frequente que as de baixo risco, havendo um maior probabilidade de necessidade de internamento, principalmente se estiverem presentes complicações da diabetes.²⁶

A doente deve também ser instruída que, principalmente no primeiro trimestre da gravidez, está mais suscetível a episódios de hipoglicemia,²⁹ podendo ter mais dificuldades em

se aperceber destes²⁷ e devendo a doente e os seus familiares mais próximos ser instruídos sobre a conduta a ter nessas situações.

A avaliação clínica deve incluir uma história clínica completa dando especial atenção à história obstétrica e à história da diabetes, incluindo o esquema terapêutico realizado e a pesquisa de possíveis complicações da diabetes.²⁶ Deve ser registado o peso, a altura, o índice de massa corporal e a tensão arterial,²⁶ e realizado exame ginecológico, citologia do colo do útero^{26,28} e exsudatos vaginais.²⁸

A nível analítico, de forma semelhante ao aconselhamento pré-concepcional da gravidez de baixo risco, deve ser realizado hemograma completo, determinação do grupo sanguíneo, serologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, hepatite B e VIH.^{26,30} Para além disso, deve ser ainda realizado teste de Coombs indireto, serologia para hepatite C, avaliação mensal da HbA1c (sempre no mesmo laboratório), avaliação do perfil lipídico (com triglicéridos, colesterol total, HDL e LDL), avaliação da função renal (microalbuminúria ou relação albumina/creatinina urinárias e, em caso de positividade, proteinúria das 24 horas com avaliação da clearance da creatinina), avaliação da função hepática, avaliação da função tiroideia, exame sumário e microbiológico da urina e ecografia pélvica.^{26,28}

No caso de diabetes mellitus com duração superior a 5 anos deve ser pedida avaliação oftalmológica, na ausência de informação recente relativa à avaliação do fundo ocular. Se a duração da diabetes for superior a 10 anos ou no caso de presença de complicações deve fazer-se também avaliação vascular, ECG e avaliação neurológica, podendo recorrer-se a testes de função autonómica (em caso de sintomatologia sugestiva).²⁶

Segundo o *Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez*, a gravidez deve ser desaconselhada em diabéticas que apresentem doença cardíaca isquémica, gastroparésia grave, nefropatia grave (creatinina superior a 2 mg/dL e/ou clearance da creatinina inferior a

50mL/min e/ou proteinúria superior a 2g por 24 horas), ou sem condições psicológicas, sócio-económicas ou familiares adequadas.²⁶

Se houver condições para que a gravidez ocorra é importante aconselhar a grávida, de acordo com os pontos que mencionamos em seguida.

A futura grávida deve ser orientada a realizar uma alimentação adequada, devendo ser encaminhada para a consulta de nutrição, aconselhada a reduzir o peso em caso de índice de massa corporal superior a 27 kg/m².²⁷ Deve também fazer suplementação com ácido fólico 400 µg por dia²⁶, podendo chegar a 5 mg por dia.^{27,29}

Como já referido anteriormente, no período pré-concepcional pretende-se otimizar o controlo glicémico,²⁹ uma vez que existe evidência que um valor de HbA1c inferior a 6,5 % está associado a menor risco de malformações congénitas.²⁸ Para tal, recomenda-se a avaliação mensal do valor de HbA1c e aumentar a auto-vigilância,²⁷ com cerca de 4 a 8 glicemias capilares por dia.²⁶ Devem ser avaliadas as glicemias em jejum e uma mescla de glicemias pré e pós-prandiais.

O esquema da terapêutica insulínica deve ser basal-bólus, ou seja, com administração de insulina basal e múltiplas administrações de bólus,²⁶ de acordo com as necessidades e de forma a atingir os objetivos glicémicos. A mulher com DM tipo 1 deve ter conhecimentos para fazer as correções das doses de insulina e deve participar na escolha da insulina a usar, podendo optar-se pelo uso de bomba de perfusão subcutânea de insulina.²⁶

Segundo *National Institute for Health and Care Excellence*, pretende-se que a glicemia em jejum tenha valores entre 90 e 126 mg/dL e que a glicemia pré-prandial esteja entre 72 e 126 mg/dL.²⁷ Segundo o *Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez*, os objetivos glicémicos são de 80 a 110 mg/dL para a glicemia em jejum e entre 100 e 140 mg/dL 1 hora após a

refeição.²⁶ É consensual que se pretende um valor de HbA1c inferior a 6,5%,²⁶⁻²⁸ sem ocorrência de episódios de hipoglicemia.

Toda a medicação realizada pela futura grávida deve ser revista. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do recetor da angiotensina II (ARA) estão contraindicados na gravidez, pelo que estes devem ser suspensos no período pré-concepcional,²⁶⁻²⁸ devendo ser substituídos, por antihipertensores seguros na gravidez, como metildopa, labetalol, diltiazem, clonidina, ou prazosina.²⁸ As estatinas devem ser suspensas,²⁶⁻²⁸ assim como fibratos e ácido nicotínico.²⁶

Outros problemas de saúde identificados durante a consulta pré-concepcional, como infeções, devem também ser resolvidos ou controlados antes da conceção.

Seguimento durante a gravidez

Durante a gravidez, o controlo glicémico, como referido anteriormente, deve ser rigoroso, sendo para isso recomendada a medição das glicemias capilares pré e pós-prandiais diariamente,²⁶⁻²⁸ sendo a medição pós-prandial cerca de 1 hora após as refeições. Pode aconselhar-se também a medição da glicemia capilar em jejum, ao deitar^{26,27} e por volta das 3 ou 4 horas da manhã, para detetar possíveis hipoglicemias noturnas.²⁶

Os objetivos glicémicos a atingir não são consensuais entre as várias instituições: *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e os autores do *Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez (Consenso)*, pelo que se encontram representados na tabela 1.

	ACOG ²⁸	NICE ²⁷	Consenso ²⁶
Jejum ou pré-prandial	≤ 90 mg/dL	≤ 95 mg/dL	60 – 99 mg/dL
1 hora após refeição	≤ 130 – 140 mg/dL	≤ 140 mg/dL	100 – 129 mg/dL
2 horas após refeição	≤ 120 mg/dL	≤ 115 mg/dL	–
Ao deitar / durante a noite	–	–	80 – 120 mg/dL

Tabela 1 – Valores de glicemia recomendados pelas diferentes entidades

Embora não existam valores de glicemia máximos consensuais recomendados na gravidez, estes não apresentam valores muito díspares. O objetivo é manter a grávida com valores de glicemia o mais baixo possível, sem episódios de hipoglicemia, podendo para isso exceder os valores apresentados se isso representar maior segurança para a grávida.²⁸

A HbA1c deverá ter um valor inferior a 6,5%,^{27,28} dada a comprovada diminuição do risco de anomalias fetais. Pode tentar-se que a HbA1c seja inferior a 6%, caso isso não implique episódios de hipoglicemia, uma vez que estes valores nos segundo e terceiro trimestres estão

associados a diminuição do risco de recém-nascidos grandes para a idade gestacional.²⁸ Nos casos em que as diabéticas tem maior risco de hipoglicemia, pode permitir-se um valor mais elevado de HbA1c, tendo como objetivo uma HbA1c menor que 7%.²⁸ Devido às alterações cinéticas eritrocitárias na gravidez, a HbA1c pode ter de ser avaliada mensalmente, considerando-se como um segundo método de avaliação, a seguir à auto-monitorização da glicemia capilar.

Atualmente, o processo mais comumente utilizado para monitorizar a glicemia é a monitorização intermitente realizada pela própria grávida, sendo menos utilizada a monitorização contínua da glicemia. Estudos indicam não haver diferenças significativas entre a auto-monitorização intermitente e a monitorização contínua no controlo glicémico materno, tanto no peso do recém-nascido, como na necessidade de cesariana e no risco de hipoglicemia neonatal, de parto pré-termo e de abortamento.³¹ Uma vez que os resultados entre os dois métodos de monitorização são semelhantes e que a monitorização contínua da glicemia é um método mais dispendioso, em geral opta-se pela monitorização intermitente pela própria grávida. Sendo assim, a monitorização contínua da glicemia é reservada para grávidas com hipoglicemias frequentes e potencialmente graves, ou com valores de glicemia instáveis, ou para clarificar situações em que os valores da monitorização intermitente e o valor da HbA1c são discrepantes.^{26,27}

Na gravidez, devido à importância da normoglicemia, deve ser realizado um esquema insulínico intensivo. Para isso deve recorrer-se a uma insulina de ação intermédia ou de ação prolongada (que funcione como insulina basal) e bólus de insulina de ação rápida (antes das refeições). As insulinas de ação rápida atualmente recomendadas e consideradas seguras na gravidez são os análogos lispro e aspártico^{26,32} (categoria B na gravidez)^{28,33}, tendo os análogos como vantagem a redução de eventos hipoglicémicos graves. O análogo de ação rápida glulisina não é recomendado na gravidez³³ (categoria C na gravidez).²⁸

Como insulina basal, a NPH (insulina humana isofânica), uma insulina com duração de ação intermédia, está recomendada e considerada segura na gravidez. Mais recentemente foi estudada a utilização de análogos de insulina de ação prolongada como insulina basal na gravidez, tendo sido considerada a insulina detemir como segura para a gravidez (categoria B), tendo o benefício de apenas exigir uma única administração diária e de reduzir o risco de hipoglicemia, por apresentar um perfil plano, com um controlo glicémico semelhante.³³ O análogo de ação prolongada glargina não é recomendado, pertencendo à categoria C, por falta de estudos de segurança, embora por vezes seja utilizada *off-label* na gravidez,³³ principalmente em mulheres com a glicemia bem controlada com esta insulina previamente à gravidez.

Para a administração de insulina, pode optar-se pelas múltiplas administrações de insulina ou pela bomba de perfusão subcutânea de insulina. A bomba de perfusão subcutânea de insulina permite a administração de insulina de forma contínua, o que pode ter benefícios no controlo glicémico, podendo estar associada a uma diminuição da HbA1c no período pré-concepcional. Esta pode ser considerada mais eficaz que as múltiplas administrações de insulina de HbA1c na fase inicial da gravidez,³⁴ embora a sua superioridade não seja consensual, havendo estudos que referem a ausência de diferenças significativas nos resultados destes dois métodos.³³ Tendo em conta que a bomba de perfusão subcutânea de insulina pode otimizar o controlo glicémico, esta é recomendada na gravidez, devendo ser oferecida sempre que o controlo glicémico não está a ser conseguido pelas múltiplas administrações de insulina.²⁶

Devido ao risco de hipoglicemia, estas grávidas devem ter consigo glucagon e ter o conhecimento, assim como os seus familiares, de quando e como o administrar.²⁷ Devem ter também acesso a tiras teste e medidor para avaliação de cetonemia, devendo esta avaliação ser realizada sempre que ocorra ou se suspeite de hiperglicemia, para excluir cetoacidose diabética.²⁷

O contacto com a equipa médica a cada 1-2 semanas, durante a gravidez, deve ser possibilitado para que seja avaliado o controlo glicémico, permitindo fazer as correções necessárias ao esquema insulínico.²⁷

Relativamente ao seguimento obstétrico (tabela 2) este é semelhante ao da grávida não diabética no 1º e 2º trimestres, embora seja recomendada a realização da primeira consulta o mais precocemente possível, assim como uma ecografia obstétrica precoce para confirmar a gravidez.^{26,27} Para além da ecografia obstétrica, no 2º trimestre, é também recomendada a realização de ecocardiografia fetal por volta das 20 semanas de idade gestacional,²⁷ não devendo passar da 24ª semana de gestação.²⁶ Também é aconselhável a avaliação da retinopatia entre a 16ª e a 20ª semanas de gestação, caso esta tenha sido verificada em consultas anteriores.²⁷

Momento da avaliação	Acompanhamento obstétrico
1º Trimestre	Primeira consulta e ecografia obstétrica precoce
16ª – 20ª semana de IG	Avaliação da retinopatia diabética materna
≈ 20 semanas de IG	Ecocardiografia fetal
≥ 28ª semana de IG	Consulta semanal ou quinzenal e ecografia obstétrica mensal
28ª semana de IG	Avaliação da retinopatia diabética materna
≥ 32ª semana de IG	Fluxometria doppler
≥ 32ª – 34ª semana de IG	Cardiotocografia semanal
36ª – 38ª semana de IG	Estimativa do peso fetal
37ª – 38ª semana de IG	Indução do parto ou cesariana
Urocultura mensal	

Tabela 2 – Momentos de avaliação obstétrica recomendada nas grávidas com diabetes mellitus tipo 1.

No 3º trimestre da gravidez, o seguimento obstétrico é mais rigoroso do que na gravidez de baixo risco, sendo realizada consulta a cada 1 a 2 semanas e ecografia obstétrica mensal a

partir da 28^a semana de gestação, sendo aconselhada a estimativa do peso fetal na ecografia realizada entre a 36^a e a 38^a semana.²⁶ Às 28 semanas, deve ser também novamente realizada uma avaliação da retinopatia. É recomendada também a realização de fluxometria doppler a partir da 32^a semana de gestação, com uma periodicidade dependente da situação, e a realização de cardiotocografia semanal a partir da 32^a – 34^a semana de gestação.²⁶ Entre o início da 37^a semana e o final da 38^a semana deve ser oferecida a possibilidade de indução do parto ou de cesariana, caso haja indicação.²⁷

Nestas grávidas recomenda-se também a realização de urocultura mensal,²⁶ devido ao maior risco de infecção urinária complicada.

Controlo no parto

Nas grávidas com diabetes mellitus tipo 1, o tipo de parto e o momento em que este deve ocorrer deve ser discutido durante as consultas pré-natais, principalmente no terceiro trimestre.

Segundo *National Institute for Health and Care Excellence*, as grávidas com DM tipo 1 devem ser aconselhadas, na ausência de complicações maternas ou fetais, a que o parto ocorra entre o primeiro dia da 37^a semana de gestação e o último dia da 38^a semana, mesmo que isso possa implicar a necessidade de indução do parto, ou a realização de cesariana se houver indicação.²⁷ Já os autores do *Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez* consideram que o parto, na ausência de complicações deve ocorrer na 39^a semana de gestação.²⁶ Deve considerar-se o parto pré-termo se se verificarem complicações metabólicas ou outras complicações maternas ou fetais.^{26,27} Na presença de complicações, a grávida pode ser internada e programado o parto.²⁶

O parto pode ser vaginal ou por cesariana, espontâneo ou induzido, de acordo com a situação de cada grávida. Este deve ocorrer em centros com apoio perinatal diferenciado.²⁶ A diabetes, por si só, não constitui contra-indicação para parto via vaginal, mesmo que já tenha ocorrido anteriormente um parto por cesariana,^{26,27} considerando-se que a via vaginal apresenta um menos risco de complicações.³⁵ O parto por cesariana deve ser ponderado quando a estimativa do peso fetal é superior a 4000 gramas ou em caso de antecedentes de parto traumático, sendo desaconselhada a realização de partos vaginais instrumentados.²⁶

A DM tipo 1 não é considerada contra-indicação para o uso pré-natal de corticoides, para acelerar a maturação pulmonar fetal, embora nesse caso se deva fazer um controlo glicémico mais apertado e aumento da dose de insulina. Pode também recorrer-se ao uso de tocolíticos, com exceção dos agonistas dos recetores β adrenérgicos que não devem ser utilizados.²⁷ Os

fármacos utilizados para a indução do parto são considerados seguros. Nestas grávidas também não existe contra-indicação para a realização de analgesia epidural ou anestesia geral.²⁶

O trabalho de parto deve ocorrer sob monitorização fetal contínua e com monitorização intermitente da glicemia, uma vez a euglicemia durante o parto é essencial para diminuir o risco de acidemia fetal, hipoglicemia neonatal e cetoacidose materna.²⁶ Apesar de a uma maior duração da hiperglicemia materna durante o parto estar associado um maior número de casos de hipoglicemia neonatal, não se considera que a monitorização contínua da glicemia tenha vantagem comparativamente à monitorização intermitente.³⁶ Para realizar um adequado controlo glicémico, recomenda-se a avaliação da glicemia capilar a cada 60 minutos,^{26,27} se for necessária anestesia geral, a glicemia capilar deve ser avaliada a cada 30 minutos.²⁷

Durante o trabalho de parto, a glicemia deve manter-se entre 72 a 126 mg/dL²⁷ ou entre 70 e 110 mg/dL,²⁶ podendo para isso recorrer-se à administração endovenosa dextrose e insulina.²⁷ Como as necessidades de insulina diminuem rapidamente na fase ativa do parto e como as necessidades de glicose aumentam, não se recomenda a manutenção da bomba de perfusão de insulina.²⁶

Recomendações pós-parto

Imediatamente após o parto, ocorre uma diminuição brusca da necessidade de insulina, devido à diminuição das hormonas placentárias que induzem insulinoresistência, com aumento do risco de hipoglicemia, sendo aconselhado o recurso a infusão com glicose e a suspensão da administração de insulina.^{26,37}

A avaliação da glicemia capilar deve ser realizada a cada 2 ou 4 horas até que a puérpera reinicie a alimentação oral, devendo a partir desse momento ser feitas avaliações pré e pós-prandiais.²⁶

Devido à insulinoresistência que se desenvolve no pós-parto imediato, a administração de insulina pode não ser necessária durante um período de 24 a 72 horas, devendo apenas ser administradas pequenas doses de insulina de curta ação se a glicemia for superior a 140 mg/dL, reiniciando um esquema fixo de insulina se a glicemia apresentar valores mantidos superiores a 140mg/dL em jejum e a 180 no período pós-prandial. Este esquema deverá corresponder a uma terapêutica insulínica intensiva e ser ajustada de acordo com as glicemias capilares. Pode optar-se pelo uso de bomba de perfusão de insulina.²⁶ Autores consideram que a dose de insulina necessária é cerca de 60% da dose utilizada no período prévio à gravidez.^{32,37}

A amamentação deve ser encorajada, embora se deva informar a puérpera que a amamentação aumenta o risco de hipoglicemia, aconselhando-a a fazer uma pequena refeição antes de amamentar.²⁷ Autores consideram que as diabéticas, mesmo estando a amamentar, cerca de 3 a 6 semanas após o parto retomam a dose de insulina utilizada previamente à gravidez, no entanto a maioria destas grávidas são aconselhadas a aumentar o aporte calórico em cerca de 500 kcal ou 2 kcal/kg/dia.³⁷

Para diminuir o risco de hipoglicemia neonatal, o recém-nascido deve ser alimentado nos primeiros 30 minutos de vida e, em seguida, a intervalos de cerca de 2 a 3 horas, de forma

a manter uma glicemia capilar pré-prandial de, pelo menos, 36 mg/dL.²⁷ Esta deve ser avaliada entre a segunda e a quarta hora de vida, por haver maior risco de hipoglicemia neste período. Após este, se a glicemia for satisfatória e a alimentação adequada considera-se baixo o risco de hipoglicemia. O tratamento da hipoglicemia nestes recém-nascidos é semelhante ao dos restantes.²⁶

A vigilância obstétrica nas diabéticas é semelhante ao das restantes puérperas, devendo ter-se em atenção que nestas mulheres existe um maior risco de depressão pós-parto, que deve ser adequadamente pesquisada.²⁶

CONCLUSÃO

Este artigo permite concluir que a gravidez na mulher com diabetes mellitus tipo 1 apresenta mais riscos que a gravidez na mulher saudável. Estes riscos são tanto maternos como fetais, mas podem ser minorados se esta patologia se encontrar bem controlada. Para isso é essencial um bom controlo metabólico desde o período pré-concepcional até ao parto, principalmente a nível glicémico. De forma a consegui-lo, as mulheres com diabetes mellitus tipo 1 são aconselhadas a realizar consultas pré-concepcionais, importantíssimas para perceber se a gravidez é possível e para a estabilização da patologia, e a realizar vigilância da gravidez com uma maior intensidade que as grávidas sem esta patologia. Também o parto e o pós-parto exigem cuidados especiais, que devem ser conseguidos em centro diferenciado.

Chega-se também à conclusão que a gravidez nas doentes com DM tipo 1 só não é recomendada, devido a esta patologia, se estas apresentarem complicações graves da diabetes.

Este trabalho permite também concluir que ainda é necessária alguma investigação na área do agravamento das complicações neurológicas devidas à gravidez, uma vez que a informação relativa a esta questão é escassa e pouco específica.

Conclui-se também que atualmente existem guias atualizados para o seguimento destas grávidas, o que é muito importante, tendo em conta a incidência crescente desta patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1):S13–22.
2. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison, Principles of Intern Medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
3. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):161–75.
4. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990 – 1999. *Diabet Med*. 2006;23:857–66.
5. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2015;92(1084):63–9.
6. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med*. 2015;42:42–60.
7. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders, Elsevier Inc.; 2011. 1436-1438 p.
8. Gan MJ, Albanese-O’Neill A, Haller MJ. Type 1 diabetes: Current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012;42(10):269–91.
9. McCance DR. Pregnancy and diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):945–58.

10. Taylor, R. and Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *Bmj*. 2007;334:742–5.
11. Golbert A, Campos MAA. Diabetes melito tipo 1 e gestação. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):307–14.
12. Lapolla A, Dalfrà MG. Pregnancy and diabetes. *Front Diabetes*. 2015;24:11–22.
13. Magon N, Chauhan M. Pregnancy in type 1 diabetes mellitus: How special are special issues? *N Am J Med Sci*. 2012;4(6):250–6.
14. Massey EW, Guidon AC. Peripheral neuropathies in pregnancy. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2014;20(1):100–14.
15. Wahabi HA, Esmail SA, Fayed A, Al-Shaikh G, Alzeidan RA. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC Res Notes*. 2012;5:496.
16. Mcgrogan A, Snowball J, de Vries CS. Pregnancy losses in women with type 1 or type 2 diabetes in the UK: An investigation using primary care records. *Diabet Med*. 2014;31(3):357–65.
17. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type1 and Type2 diabetes: Influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med*. 2011;28(9):1060–7.
18. Persson M, Norma M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2005–9.
19. Owens LA, Sedar J, Carmody L, Dunne F. Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:69.
20. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, Knight M, Ranasinha S, Regan J, et al. Contemporary

- type 1 diabetes pregnancy outcomes: impact of obesity and glycaemic control. *Med J Aust.* 2016;205(4):162–7.
21. Sato T, Sugiyama T, Kurakata M, Saito M, Sugawara J, Yaegashi N, et al. Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocr J.* 2014;61(8):759–64.
 22. Tennant PWG, Glinianaia S V., Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia.* 2014 Feb;57(2):285–94.
 23. Knorr S, Clausen TD, Vlachová Z, Bytoft B, Damm P, Beck-Nielsen H, et al. Academic Achievement in Primary School in Offspring Born to Mothers With Type 1 Diabetes (the EPICOM Study): A Register-Based Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2015 Jul;38(7):1238–44.
 24. Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2014;14(5).
 25. Kelstrup L, Damm P, Mathiesen ER, Hansen T, Vaag AA, Pedersen O, et al. Insulin resistance and impaired pancreatic β -cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3793–801.
 26. Dore J, Magalhães Â, Carvalheiro M. Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez. 2011;21.
 27. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy : management from preconception to the postnatal period. 2015;7–33.
 28. American Diabetes Association. 12. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes*

- Care. 2016;39:S94–8.
29. Visser GHA, De Valk HW. Management of diabetes in pregnancy: Antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):237–43.
 30. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. 2015. 23-96 p.
 31. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD009613.
 32. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Pregnancy management of women with pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):727–38.
 33. Lenhard MJ, Kinsley BT. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(12):1270–5.
 34. Neff KJ, Forde R, Gavin C, Byrne MM, Firth RGR, Daly S, et al. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: A comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci.* 2014;183(3):397–403.
 35. Pallasmaa N, Ekblad U, Gissler M, Alanen A. The impact of maternal obesity, age, pre-eclampsia and insulin dependent diabetes on severe maternal morbidity by mode of delivery—a register-based cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(2):311–8.
 36. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with Type 1 diabetes -

observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2013;30(11):1374–81.

37. Achong N, Duncan EL, McIntyre HD, Callaway L. Peripartum management of glycemia in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(2):364–71.