

Consenso Diabetes e Gravidez: Atualização 2025

Consensus on Diabetes and Pregnancy: 2025 Update

Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), com a colaboração de:
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM)
Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI)
Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal (SPOMMF)
Sociedade Portuguesa de Contraceção (SPDC)
Sociedade Portuguesa de Neonatologia (SPN)
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica (SPEDP)
Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF)

AUTORES / COLABORADORES

Comissão organizadora: Maria do Céu Almeida, Jorge Soares e Sandra Paiva

Comissão redatorial: Maria do Céu Almeida, Sandra Paiva, Jorge Lima

Coordenadores por secção:

Secção 2: Jorge Soares, endocrinologista, ULS Santo António; Ricardo Capitão, endocrinologista, ULS de Almada-Seixal.

Secção 3: Lisa Vicente, obstetra, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP); Maria do Céu Almeida, obstetra, ULS de Coimbra.

Secção 4: Mariana Martinho, endocrinologista, ULS Gaia / Espinho; Joana Paixão, internista, ULS Coimbra; Inês Marques, obstetra, ULS Coimbra; Carla Ferreira, obstetra, ULS Gaia/Espinho.

Secção 5: Fátima Fonseca, nutricionista, ULS Alto Ave; Sandra Paiva, endocrinologia, ULS Coimbra.

Secção 6: Fátima Fonseca, nutricionista, ULS Alto Ave; Sandra Paiva, endocrinologia, ULS Coimbra; Inês Sapinho, endocrinologista, CUF Porto; Ana Catarina Matos, endocrinologista, ULS Braga; Ana Morgado, obstetra, ULS Tâmega e Sousa; Célia Araújo, obstetra, ULS de entre o Douro e Vouga.

Secção 7: Joana Vilaverde, endocrinologista, ULS Santo António; Diana Catarino, endocrinologista, ULS Coimbra; Njila Amaral, obstetra, ULS Loures-Odivelas; Iolanda Ferreira, obstetra, ULS Coimbra.

Secção 8.1.: Ana Saavedra, endocrinologista, ULS de entre o Douro e Vouga; Joana Guimarães, endocrinologista, ULS da Região de Aveiro; Sandra Belo, endocrinologista, ULS São João; Susana Garrido, endocrinologista, ULS Santo António.

Secção 8.2.: Jorge Lima, obstetra, Hospital da Luz Lisboa; Luísa Pinto, obstetra, ULS Santa Maria; Ana Isabel Machado, obstetra, ULS São José; Ana Catarina Massa, obstetra, Hospital Lusíadas Lisboa.

Secção 9: Ana Sofia Vaz, neonatologista, ULS Coimbra; Marta Nascimento, neonatologista, ULS Santo António; Secção 10: Joana Vilaverde, endocrinologista, ULS Santo António.

Secção 11: Selma Souto, endocrinologista, Hospital Lusíadas - Porto e Trofa Saúde – Hospital da Trofa; Raquel Almeida, endocrinologista, ULS entre o Douro e Vouga; Ana Sofia Vaz, neonatologista, ULS Coimbra; Marta Nascimento, neonatologista, ULS Santo António.

Grupo de trabalho:

Adelina Sá Couto, obstetra, ULS Matosinhos

Alexandra Araújo, endocrinologista ULS Tâmega e Sousa

Amália Pacheco, obstetra, ULS Algarve

Ana Batista, internista, ULS Algarve

Ana Corte Real, internista, ULS Oeste

Ana Costa Gonçalves, internista, Hospital de Cascais

Ana Elisa Lopes, endocrinologista, ULS Matosinhos

Ana Figueiredo, obstetra, ULS Loures-Odivelas

Ana Maria Coelho, internista, ULS Arco Ribeirinho

Ana Melo, neonatologista, ULS São José

Ana Paula Pisco, internista, ULS Arco Ribeirinho

Ana Raquel Gomes, endocrinologista, ULS Santa Maria

Ana Saavedra, endocrinologista, ULS Tâmega e Sousa

Ana Wessling, endocrinologista, Hospital da Luz

Anabela Ferreira, obstetra, ULS Tâmega e Sousa

Anabela Giestas, endocrinologista, ULS entre Douro e Vouga

André Sampaio, obstetra, Hospital Divino Espírito Santo, S. Miguel

António Vinhas da Silva, neonatologista, ULS Gaia Espinho

Bruna Abreu, obstetra, ULS Loures-Odivelas

Bruno Bouça, endocrinologista, ULS S. José

Carolina Sequeira, internista, Hospital Lusíadas Lisboa
 Catarina Gomes, neonatologista, ULS Oeste
 Cátia Ferreira, obstetra, ULS Alto Ave
 Cláudia Nogueira, endocrinologista, ULS Matosinho
 Daniela Pedro Correia, médica de família, Grupo de Estudos em Diabetologia da APMGF
 Daniela Vila Real, obstetra, ULS Médio Ave
 Diana Coelho, obstetra, ULS Alto Ave
 Diana Oliveira, endocrinologista, ULS entre Douro e Vouga
 Elsa Landim, obstetra, ULS Amadora/Sintra
 Eva Ferreira, nutricionista, ULS Gaia/Espinho
 Fátima Domingues, obstetra, ULS Alto Minho
 Fátima Pinto, internista, Hospital da Horta
 Fátima Silva, internista, ULS Coimbra
 Francisco Sobral, endocrinologista, Hospital da Luz-Lisboa
 Helena Ferreira, endocrinologista, ULS São João
 Helena Vicente, obstetra, Hospital CUF – Descobertas
 Inês Falcão, obstetra, ULS entre Douro e Vouga
 Isabel Sousa, endocrinologista, Hospital Divino Espírito Santo
 Jerónima Correia, nutricionista, ULS Arco Ribeirinho
 Joana Araújo Pereira, obstetra, ULS Alto Minho
 Joana Lima Ferreira, endocrinologista, ULS Matosinhos
 Joana Louro, internista, ULS Oeste
 Joana Nascimento, internista, ULS Algarve
 Joana Queirós, endocrinologista, ULS São João
 José Guia, internista, ULS Lisboa Ocidental
 João Pereira Figueira, oftalmologista, ULS Coimbra
 João Roque, endocrinologista, ULS Almada/Seixal
 Laura Fajar, endocrinologista, ULS Alto Minho
 Luísa Martins, endocrinologista, CUF Descobertas
 Luísa Ruas, endocrinologista, ULS Coimbra
 Lurdes Gonçalves de La Feria, obstetra Hospital de Cascais

Madalena Antunes, obstetra, Hospital de Cascais
 Maria Alice Sousa, internista, ULS Lisboa Ocidental
 Maria Carlos Cordeiro, endocrinologista, ULS Almada/Seixal
 Maria João Oliveira, endocrinologista ULS Gaia/ Espinho
 Maria José Almeida, obstetra; ULS Região Aveiro
 Maria Lopes Pereira, endocrinologista, ULS Braga
 Maria Manuel Costa, endocrinologista, ULS Almada/Seixal
 Maria Manuela Ricciulli, internista, ULS Oeste
 Maria Teresa Pereira, endocrinologista ULS Santo António
 Mariana Magalhães, internista, ULS Oeste
 Marta Barbosa, obstetra, ULS Gaia/Espinho
 Marta Duarte, internista, ULS Algarve - Portimão
 Mónica Baptista, neonatologista, ULS São José
 Mónica Centeno, obstetra, ULS Santa Maria
 Natacha Nascimento, nutricionista, ULS Lisboa Ocidental
 Odete Figueiredo, obstetra, ULS Tâmega e Sousa
 Patrícia Rosinha, endocrinologista, ULS entre Douro e Vouga
 Paula Bogalho, endocrinologista, ULS São José
 Paula Cristina Andrade, internista, ULS Viseu Dão-Lafões
 Rita Medeiros, obstetra, ULS Braga
 Rosa Dantas, endocrinologista, ULS de Trás-os-Montes e Alto Douro
 Rosa Maria Príncipe, endocrinologista, ULS Matosinhos
 Rosa Virgínia Mendes, internista, ULS Baixo Alentejo
 Sara Brito, neonatologista, ULS São José
 Sara Monteiro, endocrinologista, ULS Gaia/Espinho
 Sílvia Guerra, endocrinologista, ULS Loures-Odivelas
 Sílvia Monteiro, endocrinologista, ULS São João
 Sofia Amálio, internista, ULS Algarve
 Tiago Rocha, endocrinologista
 Vera Fernandes, endocrinologista, ULS Braga
 Vera Ruivo Dias, nutricionista, ULS Coimbra
 Zita Lopes, médica de família, Grupo de Estudos em Diabetologia da APMGF

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Maria Céu Almeida
 ULS Coimbra - polo Maternidade Bissaya Barreto
 Rua Augusta
 3000-061 Coimbra
 Portugal
 Telefone: 239480403
 E-mail: mceusalmeida@gmail.com

Abreviaturas:

AAS - Ácido acetilsalicílico
 AID - Administração automática de insulina (*automatic insulin delivery*)
 Anti-HTG - Anti-tiroglobulina
 Anti-TPO - Anti-tireoperoxidase
 ARA II - Antagonistas dos receptores da angiotensina II
 CAD - Cetoacidose diabética
 CHC - Contraceção hormonal combinada
 CME - Critérios médicos de elegibilidade

DAC - Doença arterial coronária
 DG - Diabetes gestacional
 DGS - Direção-Geral da Saúde
 DIU - Dispositivo intrauterino;
 DM - Diabetes *mellitus*
 DM1 - Diabetes *mellitus* tipo 1
 DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2
 DMPA - Acetato de medroxiprogesterona;
 ECG - Eletrocardiograma

EFSA - *European Food Safety Agency*FIGO - *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*

GIG - Grande para a idade gestacional

GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1*HAPO - *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HTA - Hipertensão arterial

IADPSG - *International Association of the diabetes and pregnancy Study Groups*IDF - *International Diabetes Federation*

iDPP4 - Inibidores da dipeptidil peptidase 4

IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IOM - *Institute Of Medicine*

IMC - Índice de massa corporal

iSGLT2 - Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LIG - Recém-nascidos leves para a idade gestacional

LNG - Levonorgestrel

MAI - Múltiplas administrações de insulina

MCG - Monitorização contínua da glicose

NPH - *Neutral protamine Hagedorn*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAPP-A - Proteína A plasmática associada à gravidez

PIGF - Fator de crescimento placentário

PO - Pílula só com progestativo

PSCI - Sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina

PTGO - Prova de tolerância à glicose oral

RCF - Restrição de crescimento fetal

SOP - Síndrome do ovário poliquístico

TA - Tensão arterial

TFG - Taxa de filtração glomerular

TFGe - Taxa de filtração glomerular estimada

TSH - Hormona tireostimulante

VEGF - Fator de crescimento do endotélio vascular (*Vascular endothelial growth factor*)

VET - Valor energético total

> 1. INTRODUÇÃO

As Sociedades Científicas Nacionais da área da diabetes e gravidez têm elaborado, desde há vários anos, recomendações com o objetivo de uniformizar procedimentos de modo a obter uma melhoria dos resultados maternos e perinatais.⁽¹⁻⁴⁾

Desde a publicação do Consenso de 2011,⁽³⁾ corroborada na Norma nº7/2011 da Direção-Geral da Saúde (DGS)⁽⁵⁾ e da revisão do Consenso em 2017,⁽⁴⁾ que se verificou uma evolução importante na vigilância e terapêutica da mulher com diabetes, sentindo os profissionais a necessidade de atualizar conceitos e procedimentos neste grupo.

A implementação dos critérios da Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG)⁽⁶⁾ e da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽⁷⁾ em relação à hiperglicemia na gravidez levantou desafios nomeadamente no diagnóstico de hiperglicemia no 1º trimestre da gravidez.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Por outro lado a abordagem farmacológica não é consensual na utilização da metformina na gravidez.^(11, 12)

Os avanços tecnológicos observados na monitorização contínua da glicose (MCG) e no desenvolvimento das várias formas de libertação de insulina (bombas/sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI)/ administração automática de insulina (AID)) nos últimos anos, implicam atualizações no aconselhamento preconcecivo e na vigilância da gravidez, parto e pós-parto na mulher com diabetes prévia.^(13, 14)

A metodologia adotada nesta revisão do Consenso consistiu na realização de videoconferências para apresentação de revisões bibliográficas sobre as matérias mais controversas e na discussão interpares de cada secção, em reunião presencial e reuniões *on-line* para apresentação e discussão do texto final. Alguns pontos foram consensuais por estarem baseados em estudos robustos e outros, por falta deles, resultaram do consenso entre peritos.

A multiculturalidade atual da sociedade portuguesa implica novos desafios na comunicação e no tratamento da diabetes, particularmente em mulheres provenientes de países com costumes, crenças e estilos de vida muito diversos dos países ocidentais.

Esta nova edição do Consenso de Diabetes e Gravidez tem como objetivo atualizar e uniformizar conceitos e procedimentos a nível nacional, permitindo, deste modo, continuar a comparar resultados e monitorizar resultados maternos e perinatais com vista à excelência no acompanhamento da mulher grávida com diabetes.

> 2. DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA HIPERGLICEMIA NA GRAVIDEZ: DIABETES GESTACIONAL E DIABETES NA GRAVIDEZ

2.1. Definição

A diabetes gestacional (DG) define-se como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticado

ou detetada pela primeira vez no decurso da gravidez.⁽⁷⁾ Em 2013, a OMS⁽⁷⁾ passou a considerar a DG um subtipo de hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez na gravidez em curso, diferenciando-se da diabetes na gravidez por apresentar valores glicémicos intermédios entre os níveis que considera normais na gravidez e valores que excedem os limites diagnósticos para a população não grávida (Quadro I). Esta subdivisão enfatiza a relevância do subtipo menos frequente, mas mais grave, a diabetes na gravidez que, apesar de ser igualmente diagnosticada na gravidez em curso, pode refletir a existência de uma diabetes não diagnosticada antes desta, implicando o rastreio mais assertivo de malformações fetais, de complicações microvasculares da diabetes, de maior necessidade de vigilância e terapêutica farmacológica durante a gravidez e eventual dispensa da reclassificação pós-parto com uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO).

2.2. Critérios de Diagnóstico

O Quadro I apresenta os critérios de diagnóstico da hiperglicemia na gravidez e seus subtipos baseado na PTGO (24-28 semanas).

Os critérios de diagnóstico recomendados neste consenso são baseados nos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO)⁽¹⁵⁾ e de acordo com os critérios da IADPSG.⁽⁶⁾ Este estudo demonstrou a existência de uma relação linear entre os valores da glicemia materna e as morbidades materna, fetal e neonatal.⁽¹⁵⁾ Apesar de se manter grande controversia quanto à sua aplicabilidade, estes critérios são aceites por diversas sociedades científicas relevantes como a OMS⁽⁷⁾, *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO)⁽¹⁶⁾, *International Diabetes Federation* (IDF)⁽¹⁷⁾ e *Endocrine Society*.⁽¹⁸⁾ No entanto, algumas publicações recentes não demonstraram benefício claro na intervenção precoce (estudo TOBOGM), pelo que este assunto se mantém em aberto.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Quadro I - Diagnóstico da hiperglicemia na gravidez e seus subtipos baseado na prova de tolerância à glicose oral (24-28 semanas).

Hora	Glicemia normal	Hiperglicemia na gravidez	
		Diabetes gestacional	Diabetes na gravidez
Glicemia plasmática mg/dL (mmol/L)			
0	< 92 (5,1)	92-125 (5,1-6,9)	≥ 126 (7,0)
1	< 180 (10,0)	≥ 180 (10,0)	-
2	< 153 (8,5)	153-199 (8,3-10,9)	≥ 200 (11,0)

A experiência nacional acumulada na assistência às grávidas com DG diagnosticada precocemente (1º trimestre) através da glicemia plasmática em jejum, tem deixado os peritos nacionais na área divididos. Se por um lado constata-se que em certos casos parece existir um diagnóstico excessivo com repercussões emocionais negativas desnecessárias para a grávida e sobrecarga relevante para os serviços de saúde, por outro lado verificam-se, quando analisada a casuística, que as grávidas com o diagnóstico precoce têm um perfil metabólico mais grave, com maior morbidade, sobretudo materna.

Importa, pois, na revisão deste tópico, conciliar atitudes entre pares de modo a proceder-se a um protocolo de atuação homogêneo a nível nacional, dado que a literatura publicada até agora não permite uma decisão unânime. Da discussão entre os peritos, conseguiu-se boa convergência de opiniões, recomendando-se manter o rastreio universal da hiperglicemia na gravidez na primeira visita pré-natal, com recurso à utilização da glicemia plasmática em jejum (Anexo 1).

O diagnóstico da DG no primeiro trimestre é efetuado através de um valor de glicemia plasmática ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L) e < 126 mg/dL (7 mmol/L), após um jejum de 8-12 horas (Quadro I). Nas grávidas sem fatores de risco (Quadro II), se a glicemia for entre 92 – 99 mg/dL, este valor deve ser confirmado com uma segunda medição. Se o segundo valor for < 92 mg/dL, exclui-se o diagnóstico de DG no 1º trimestre (Quadro III) e a grávida deverá realizar a PTGO com 75 g de glicose entre as 24-28 semanas.

A PTGO deve ser efetuada de manhã, após um jejum de pelo menos 8 horas, mas não superior a 12 horas. Deve ser precedida, nos 3 dias anteriores de uma atividade física regular e de uma dieta não restritiva contendo uma quantidade de hidratos de carbono de pelo menos 150 g. A prova consiste na ingestão de uma solução contendo 75 g de glicose diluída em 250-300 mL de água. São necessárias colheitas de sangue para determinação da glicemia plasmática às 0, 1h e 2h. Durante a prova, a grávida deve manter-se em repouso.

A PTGO não deverá ser efetuada a grávidas submetidas previamente a cirurgia bariátrica porque a alteração da absorção, secundária à modificação anatômica conferida pela cirurgia, não permite validar os resultados obtidos após a sobrecarga glucídica.^(22, 23)

De acordo com um consenso nacional publicado em 2023 pela Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo sobre cirurgia bariátrica e gravidez,^(22, 23) o diagnóstico poderá ser efetuado através de uma glicemia plasmática em jejum ≥ 92 mg/dL (5,1

Quadro II - Fatores de risco para a diabetes.

Fatores de risco
1. Grávidas com idade ≥ 35 anos com IMC 25-29,9 kg/m² e com 1 ou mais dos seguintes fatores de risco: <ul style="list-style-type: none"> • Familiar(es) do 1º grau com diabetes • Etnia de elevado risco (Afroamericanos, latino-americanos nativos, asiáticos, ilhéus do Pacífico) • História de doença cardiovascular • HTA (TA > 130/80 mm Hg ou sob terapêutica anti-hipertensiva) • História de Síndrome do ovário poliquístico • Inatividade física • Outras condições clínicas associadas a resistência à insulina (História de IMC > 40 kg/m², acantose nigricans, disfunção metabólica associada a doença hepática esteatósica)
2. Obesidade
3. Antecedentes de parto com recém-nascido com peso ≥ 4000 g
4. Antecedentes de pré-diabetes
5. Antecedentes de DG
6. Portadoras do HIV, exposição a fármacos diabetogénicos, história de pancreatite

DG, diabetes gestacional; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HTA, hipertensão arterial; IMC, índice de massa corporal; TA, tensão arterial. Adaptado de *American Diabetes Association* ²⁴ e *American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics* ¹⁵⁸.

Quadro III - Estratégia de diagnóstico e deteção de anomalias da glicemia no decurso da gravidez.

Glicemia em jejum a todas as mulheres na primeira visita pré-natal
1 – Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ou ocasional > 200 mg/dL + confirmação – diagnosticar como diabetes na gravidez – tratar e seguir como diabetes prévia
2 – Glicemia jejum ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL com o jejum 8-12h adequado e <u>com fatores de risco</u> para a diabetes <i>mellitus</i> (Ver quadro fatores de risco) – diagnosticar como DG
3 – Glicemia jejum ≥ 92 mg/dL e < 99 mg/dL, sem o jejum recomendado; <u>sem fatores de risco</u> para a diabetes <i>mellitus</i> (ver quadro) – repetir glicemia em jejum antes das 20 semanas
4 – Glicemia jejum < 92 mg/dL no primeiro rastreio ou num teste de confirmação (após glicemia inicial ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL sem fatores de risco) – rastrear DG às 24 – 28 semanas com PTGO

DG, diabetes gestacional; PTGO, prova de tolerância à glicose oral.

mmol/L) na primeira visita pré-natal ou entre as 24 e 28 semanas de gestação. Se os valores forem < 92 mg/dL (5,1 mmol/L) deve-se proceder à exclusão de DG entre as 24-28 semanas com a medição glicemia capilar durante pelo menos 14 dias em jejum e 1-2 h após as 3 principais refeições (4 medições por dia). Considera-se que a grávida tem DG e indicação para instituição de terapêutica e manutenção da monitorização glicémica se pelo menos 20% dos valores ultrapassarem no seu conjunto os 95 mg/dL em jejum, 140 mg/dL 1 hora ou 120 mg/dL 2 horas após o início das refeições. Uma alternativa à avaliação da glicemia capilar é a MCG durante 2 semanas, entre a 24ª e 28ª semana de gestação. Reforça-se neste consenso, e de acordo com o recomendado pela IADPSG, que não deve ser efetuada uma PTGO de diagnóstico antes das 24 semanas de gravidez, por ausência de consistência dos resultados encontrados

nesse período. Igualmente a PTGO não deve ser repetida depois das 28 semanas. A realização da PTGO após este período deverá ser excecionalmente limitada a casos em que a gravidez não foi vigiada até esta idade gestacional. Apesar da OMS admitir que o diagnóstico pode ser efetuado em qualquer momento da gravidez, dever-se-á ter sempre em consideração que o estudo HAPO que suporta estes critérios foi baseado nos resultados da PTGO ocorridos apenas entre as 24-32 semanas. ⁽¹⁵⁾

> 3. SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

Temas como a sexualidade, a contraceção e a preconceção devem ser integrados nos cuidados de saúde prestados às pessoas com diabetes ao longo da vida. ^(24, 25) Os cuidados prestados nesta área devem ser inclusivos da diversidade de género e da orientação sexual. É por isso

importante estar atento às necessidades, por exemplo contraceptivas, nas diferentes pessoas com diabetes.⁽²⁴⁾

A utilização de um método contraceptivo permite a qualquer pessoa, independentemente do seu estado de saúde, viver a sexualidade sem o receio de uma gravidez não desejada.

3.1. Saúde Sexual

As disfunções sexuais nas pessoas com diabetes são mais frequentes que na população em geral. Contudo, são mais conhecidas e abordadas as disfunções sexuais no homem, comparativamente às mulheres com diabetes.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Os estudos mais recentes mostram uma maior prevalência de disfunção sexual nas mulheres com diabetes tipo 1 e tipo 2, sendo mais frequente a perturbação do desejo sexual, seguido da perturbação da excitação sexual.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Este tema deverá ser abordado pelos profissionais de saúde⁽³⁰⁾ e quando existem queixas sexuais é importante rever se existem fármacos que possam estar a interferir na resposta sexual (de que são exemplo alguns antidepressivos) e referenciar para terapia sexual. A diabetes não deve ser encarada como uma inevitabilidade para a disfunção sexual.^(25, 26, 28)

3.2. Saúde Reprodutiva – Contraceção

A escolha do método contraceptivo deve ser individualizada.

3.2.1. Antecedentes de Diabetes Gestacional

Antecedentes de DG não constituem, por si só, restrição à escolha do método contraceptivo.⁽³¹⁻³⁴⁾

3.2.2. Diabetes Prévia à Gravidez

Os riscos de complicações maternas e fetais de uma gravidez não programada numa mulher com diabetes, são reais e superiores aos riscos de utilização de contraceção. Assim a contraceção deve ser:

- Eficaz, confortável e não interferir na vivência da intimidade;
- Ponderada individualmente tendo em conta as particularidades inerentes à diabetes e à presença de outras patologias.

A escolha da contraceção deve ser feita em consulta onde se abordam as vantagens e desvantagens dos vários métodos com a pessoa, permitindo uma escolha individual e informada.

É atualmente consensual a utilização dos “Critérios médicos de elegibilidade (CME) para o uso de contraceptivos”, como orientadores na escolha de contraceção.^(31, 32) O Quadro IV apresenta as categorias dos CME.

As mulheres com diabetes não complicada com ou sem insulinoaterapia podem utilizar todos os métodos de contraceção.⁽³¹⁾ O Quadro V apresenta os métodos contraceptivos para mulheres com diabetes prévia à gravidez, salientando-se as seguintes recomendações:

- Contraceção hormonal combinada (CHC: pílulas estroprogestativas, adesivo contraceptivo e anel vaginal): a maior preocupação com o uso de CHC na diabetes refere-se ao risco de doença vascular e ao risco adicional de trombose arterial. Nas mulheres sem micro ou macroangiopatia, os contraceptivos orais de baixa dosagem (etinilestradiol < 50 µg) não produzem alterações significativas no controlo glicémico nem no perfil lipídico. A CHC tem um efeito limitado nas necessidades diárias de insulina e não afeta o controlo da diabetes.⁽³¹⁾

Em estudos realizados neste grupo de mulheres, a toma de CHC não foi associada a um aparecimento mais precoce de complicações vasculares. No entanto, em mulheres com risco clínico, incluindo hipertensão arterial (HTA), hipertrigliceridemia, microalbuminúria, retinopatia proliferativa, neuropatia ou outras alterações vasculares, a toma de CHC foi associada a um aumento do risco de evento cardiovascular, pelo que a sua utilização deve ser evitada (Quadro IV categoria 3 ou 4 dependendo da gravidade da doença).⁽³¹⁾

- Contraceptivos com progestativo: a pílula progestativa e o implante com etonogestrel podem ser utilizados em mulheres com diabetes, mesmo com complicações vasculares, classificando-se por isso na categoria 2 dos CME. A utilização do progestativo injetável (acetato de medroxiprogesterona, DMPA) deve ser ponderada tendo em conta a gravidade das lesões vasculares. A sua utilização foi associada a alterações nos valores da glicemia em jejum e modificações no perfil lipídico com risco acrescido de aterosclerose (aumento do colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição do colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL)), razão por que se encontra na categoria 3. Os efeitos DMPA podem persistir algum tempo após a sua suspensão.^(31, 32)
- Dispositivos intrauterinos (DIU): o DIU com cobre pode ser utilizado pelas mulheres com diabetes, mesmo com complicações. Devem, no entanto, ser respeitadas todas as contra-indicações gerais ao uso de um dispositivo intrauterino. A nuliparidade não constitui uma contra-indicação à utilização deste método.⁽³¹⁻³⁴⁾

Quadro IV - Categorias de critérios médicos de elegibilidade para o uso de contraceptivos e a sua aplicabilidade prática.

Categoria		Decisão clínica específica	Decisão clínica global
1	Não existem restrições ao uso do método	Método a usar em todas as circunstâncias	Sim (Pode usar o método)
2	As vantagens do uso do método superam os riscos provados ou teóricos	Método geralmente a ser usado	
3	O risco provado ou teórico de uso do método supera as vantagens	O uso do método não é recomendado a menos que outro não esteja disponível ou não seja aceite	Não (Não usar o método)
4	O uso do método representa um risco inaceitável para a saúde	Método a não usar	

Adaptado de *World Health Organization (WHO)* ³²**Quadro V** - Métodos contraceptivos para mulheres com diabetes.

	CHC (oral, anel, adesivo)	PO	Implante	DMPA	DIU (cobre)	DIU – LNG
Antecedentes de DG	1	1	1	1	1	1
Diabetes						
Sem doença vascular	2	2	2	2	1	2
Nefropatia, retinopatia, neuropatia	¾	2	2	3	1	2
Doença vascular ou Diabetes >20 anos	¾	2	2	3	1	2
IMC > 35 kg/m ²	3	1	1	1	1	1

CHC, contraceção hormonal combinada; DG, diabetes gestacional; DIU, dispositivo intra-uterino; DMPA, acetato de medroxiprogesterona; IMC, índice de massa corporal; LNG, levonorgestrel; PO, pilula só com progestativo.

O DIU com levonorgestrel tem a vantagem, comparativamente ao DIU com cobre, de diminuir as perdas hemáticas vaginais, o que pode ser uma vantagem para as mulheres com anemia crónica. A sua utilização em mulheres com diabetes não está associada ao agravamento do controlo glicémico. ⁽³¹⁻³³⁾

- Métodos de barreira: a eficácia destes métodos depende da utilização correta e consistente, assim como da fertilidade individual. Estes factos devem ser discutidos em consulta, ponderando sempre o risco de uma gravidez não planeada. Devem ser aconselhados como métodos de prevenção das infeções de transmissão sexual. ⁽³¹⁻³⁴⁾
- Métodos baseados na predição do período fértil: estes métodos requerem aprendizagem e um período de auto-observação, antes que possam ser utilizados com segurança.

A taxa de falha depende das características próprias de cada mulher (se tem, por exemplo, ciclos irregulares ou infeções vaginais frequentes) e da motivação para praticar abstinência nos períodos férteis, sendo por isso muito variável, pelo que na mulher com diabetes são desaconselháveis.

- Contraceção de emergência: a contraceção de emergência designa um conjunto de métodos hormonais (progestativo isolado, acetato de ulipristal) e não hormonais (DIU de cobre) que podem ser utilizados nos primeiros 3 dias (no caso do levonorgestrel) ou 5 dias (no caso do acetato de ulipristal e DIU de cobre) após uma relação sexual desprotegida. Quanto mais precoce a sua utilização, maior a taxa de sucesso. A diabetes, com ou sem complicações, não constitui uma contraindicação para a utilização da contraceção de emergência. ⁽³¹⁾
- Métodos definitivos: incluem a laqueação tubária/salpingectomia e a vasectomia. Estão indicados para uma contraceção definitiva. Nas situações de diabetes com complicações graves deve ser considerado o risco cirúrgico e discutido outros métodos alternativos (métodos de longa duração que demonstram uma eficácia semelhante) ou a vasectomia.

As mulheres com diabetes devem ser alertadas para a possível diminuição da eficácia dos contraceptivos orais antes de iniciar a terapêutica com análogos do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (em particular com tirzepatide). ⁽³⁵⁾

> 4. ACONSELHAMENTO E PLANEAMENTO DA GRAVIDEZ EM MULHERES COM ANTECEDENTES DE DIABETES GESTACIONAL OU COM DIABETES PRÉ-VIA– VERTENTE ENDOCRINOLÓGICA E OBSTÉTRICA

As mulheres com antecedentes de DG devem ser informadas do risco significativo de DG em futuras gestações (50-73%) e de um risco 10 vezes maior de desenvolver diabetes, síndrome metabólica e doença cardiovascular. ⁽³⁶⁻⁴⁰⁾

Relativamente à DM, esta confere um risco elevado de complicações maternas e fetais durante a gravidez, relacionadas com a hiperglicemia gestacional e com as complicações crónicas da DM já existentes. Esta associação entre glicemias maternas e desfechos adversos da gravidez é contínuo e linear, sem nenhum ponto de inflexão. ^(41, 42) A hiperglicemia é a principal causa destes eventos, sendo que diversos estudos demonstraram que o controlo rigoroso da glicemia no período pré-concepcional e durante a gravidez está associado a melhores desfechos, permitindo reduzir de 10 para 2% o risco de complicações na mulher com DM. ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

Todas as mulheres em idade fértil, devem ser informadas sobre os efeitos potenciais da doença e do seu tratamento inadequado, tal como da importância do rigoroso controlo glicémico na fase pré-concepcional e nas primeiras semanas de gestação. ^(46, 47)

4.1. Aconselhamento Pré-concepcional na Mulher com Antecedentes de Diabetes Gestacional

Quando há antecedentes de DG, antes da nova gestação é aconselhável:

- Normalizar ou reduzir o peso e aumentar a atividade física;
- Avaliar a situação metabólica com glicemia em jejum e/ou A1c;
- Se a glicemia em jejum for igual ou superior a 110 mg/dL, proceder à PTGO com 75 g de glicose, realizada de acordo com os critérios da OMS (ver Anexo II).

4.2. Aconselhamento Pré-concepcional na Mulher com Diabetes Prévia

Desde o início da puberdade, em todas as mulheres com DM e com potencial reprodutivo, o aconselhamento pré-concepcional, deve ser proactivamente incorporado na abordagem da pessoa com DM. ⁽²⁴⁾ A gravidez deverá ser programada para a idade adulta jovem, evitando-se estadios avançados da doença e pior qualidade ovocitária. O aconselhamento pré-concepcional deve iniciar-se 6 meses antes da data em que se pretende engravidar, de-

vendo ser referenciada para centro especializado em diabetes e gravidez.

4.2.1. Riscos Obstétricos/Fetais Associados a Diabetes Prévia

Os resultados obstétricos são geralmente semelhantes para as grávidas com DM tipo 1 (DM1) e com DM tipo 2 (DM2). No entanto, aquelas com DM1 têm maior risco de desenvolver hipoglicemia grave, cetoacidose diabética (CAD), restrição de crescimento fetal (RCF) e recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG), em particular na presença de vasculopatia grave. ^(24, 41)

O risco global de malformações congénitas é consistentemente relatado como sendo duas a quatro vezes mais alto em grávidas com DM prévia do que em grávidas sem diabetes, e está fortemente relacionado com o grau de hiperglicemia no período peri-concepcional. ^(24, 48, 49) As malformações mais comuns são as cardiopatias congénitas, seguidas das anomalias do sistema nervoso central e do sistema urogenital. ^(24, 50, 51)

Grávidas com DM prévia têm um risco acrescido de parto pré-termo iatrogénico e de parto pré-termo espontâneo, ^(24, 52-54) macrosomia e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), ⁽⁵⁵⁾ aborto precoce, ^(43, 49, 56) HTA gestacional, pré-eclâmpsia, ^(49, 57) polihidrâmnios ⁽⁵⁸⁾ e cesariana. ⁽⁵⁹⁾

Dado o risco aumentado de pré-eclâmpsia, está recomendado iniciar ácido acetilsalicílico (AAS) 100-150mg/dia a todas as grávidas entre as 12 e as 16 semanas de gravidez. ⁽²⁴⁾

O controlo metabólico adequado na preconceção é fundamental para a redução de riscos obstétricos e fetais. ⁽³⁵⁾

4.2.2. Riscos Maternos

4.2.2.1. Retinopatia Diabética

A maior parte das mulheres com DM não tem agravamento significativo da retinopatia durante a gravidez, ⁽⁶⁰⁾ devendo efetuar a consulta de oftalmologia antes da gravidez. No entanto, a intensificação do controlo metabólico pode levar a um ligeiro agravamento da mesma. Para a maioria das grávidas, os benefícios fetais associados à normoglicemia ultrapassam largamente o risco ligeiro de agravamento transitório da retinopatia. A probabilidade de progressão da retinopatia na gravidez está relacionada com a duração da DM, presença e gravidade da retinopatia pré-gestação e o grau de controlo metabólico prévio e durante a gestação. Fatores

como a HTA, tabagismo, dislipidemia e hipoglicemia foram associados a maior progressão da retinopatia na gravidez.^(61, 62)

4.2.2.2. Doença Renal

Estima-se que a nefropatia diabética afete 10-15% das grávidas diabéticas.^(60, 63) No entanto, a maioria dos estudos não demonstrou deterioração permanente da função renal associada à gravidez em mulheres com compromisso renal ligeiro a moderado.⁽⁶⁴⁾ As mulheres com DM sem atingimento renal prévio à gravidez têm baixo risco de desenvolver doença renal durante a gravidez. Pelo contrário, a presença de proteinúria significativa (proteinúria > 3 g/24 h) associada a HTA mal controlada ou diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) (creatinina > 1.5 mg/dL) no início da gravidez têm maior risco de deterioração progressiva e permanente da função renal inclusive com progressão para doença renal terminal.⁽²⁴⁾

Por outro lado, a presença de lesão renal prévia à gravidez, nomeadamente microalbuminúria, está associada a maior risco de complicações obstétricas, nomeadamente, pré-eclâmpsia, insuficiência placentar e parto pré-termo iatrogénico.⁽⁶⁴⁾

4.2.2.3. Hipertensão Arterial

A HTA afeta 5-10% das grávidas com DM prévia e a sua presença, particularmente se associada a nefropatia, aumenta o risco de pré-eclâmpsia, insuficiência placentar e morte fetal.⁽⁶⁴⁾ Na gravidez, a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) está contraindicada pelo risco de teratogenicidade. Estes fármacos devem ser substituídos por fármacos compatíveis com a gravidez em mulheres com HTA em preconceção.^(24, 64)

4.2.2.4. Doença Cardiovascular

A DM prévia é um fator de risco para enfarte agudo do miocárdio na gravidez.⁽⁶⁴⁾ As doentes com DM1 ou DM2 de longa duração podem ter doença cardiovascular, pelo que a realização de eletrocardiograma (ECG) está recomendada em mulheres > 35 anos, com DM prévia com sintomatologia ou alterações do exame físico sugestivas de doença cardíaca ou na presença de outros fatores de risco cardiovascular.

A presença de doença coronária prévia pode ser uma contraindicação à gravidez, pela descompensação car-

díaca associada às alterações hemodinâmicas fisiológicas da gravidez.

4.2.2.5. Dislipidemia

A utilização de estatinas e de fibratos na gravidez não está recomendada pelo que a sua administração deve ser descontinuada antes da conceção (idealmente, no início do planeamento pré-concepcional).⁽²⁴⁾

4.2.2.6. Neuropatia Autonómica e Periférica

A gravidez não parece afetar o curso da neuropatia autonómica e periférica. No entanto, a neuropatia autonómica na gravidez pode aumentar o risco de hiperemese gravídica (relacionada com a gastroparésia), hipoglicemia assintomática e hipotensão ortostática.^(24, 64)

4.2.3 Orientações Gerais

Os seguintes aspetos devem ser contemplados:^(4, 65-67)

- Abordagem multidisciplinar, incluindo internista/endocrinologista, ginecologista/obstetra, nutricionista com periodicidade ideal a cada 1-2 meses; se doença renal conhecida, a equipa multidisciplinar deve ainda incluir um nefrologista, por aumentar o risco de pré-eclâmpsia, parto pré-termo, LIG e cesariana;⁽⁶⁸⁾
- A contraceção eficaz deve ser mantida até esquema de tratamento e A1c otimizados, i.e, objetivos glicémicos alcançados;
- Definição de objetivos glicémicos e metabólicos, plano nutricional e educação terapêutica na diabetes;
- Reforço da importância de alcançar níveis glicémicos o mais próximos possível do normal desde que seguro – idealmente A1c < 6,5%; explicar consequências do insuficiente controlo metabólico e da obesidade antes e durante gravidez, bem como das consequências da própria gravidez nas complicações da diabetes;
- Informar que o risco de diabetes no filho é baixo e não neonatal, não sendo motivo para desaconselhar a gravidez;
- Avaliar a capacidade de compromisso dos progenitores na adesão à terapêutica intensiva, mediante a avaliação da estrutura familiar e das vertentes psicológica, económica e socioprofissional. Informar que durante a gravidez há necessidade de consultas frequentes, com maior probabilidade de internamentos, sobretudo se já existirem complicações da diabetes;
- Abordar o risco de internamento do recém-nascido em unidade de cuidados intensivos por hipoglicemia ou outras complicações.

4.3. Avaliação Pré-concepcional da Mulher com Diabetes

4.3.1. Avaliação Clínica, Analítica, Imagiológica e Outros Estudos Complementares

No Quadro VI apresentam-se as recomendações relativas à avaliação clínica, analítica, imagiológica e outros estudos complementares da mulher com diabetes.

4.3.2. Intervenção terapêutica

Deve delinear-se um plano de intervenção terapêutica com o objetivo de normalizar e estabilizar o controlo metabólico e tensional antes e durante toda a gravidez. O reforço da educação terapêutica deve, sempre que possível, envolver elementos da família.

4.3.2.1. Não Farmacológica

- Acompanhamento por nutricionista para otimização do estado nutricional através da prescrição de um pla-

no alimentar personalizado tendo em conta:

- A satisfação das necessidades energéticas e nutricionais;
- A correção dos desvios nutricionais detetados, promovendo um equilíbrio de macronutrientes e o aumento de consumo de fibras, cereais integrais, peixe, vegetais e alimentos ricos em ómega-3;
- Evitar dietas restritivas que possam promover ou agravar desequilíbrios ou carências nutricionais;
- O ensino da contagem de hidratos de carbono (básica e/ou avançada) na perspetiva de uma terapêutica intensiva quando indicado.
- Otimização ponderal através da modificação de estilo de vida, incluindo uma rotina de atividade física adequada, combatendo o sedentarismo;
- Auto-monitorização: iniciar ou intensificar a auto-monitorização de glicemia capilar/glucose intersticial (pelo menos 4 a 6 medições/leituras nas grávidas com DM2 e pelo menos 8 nas grávidas com DM1 ou sob esquema insulínico intensivo) com o objetivo de atingir um controlo glicémico o mais próximo do normal;
- Estabelecer objetivos glicémicos:

Quadro VI - Avaliação clínica, analítica, imagiológica e outros estudos complementares nas grávidas com diabetes prévia.

Fatores de risco	
História clínica	<ul style="list-style-type: none"> • História médica e obstétrica completa, status metabólico, rastreio de complicações, esquema farmacológico e não farmacológico, alergias • Presença de comorbilidades (disfunção tiroideia, patologia cardíaca incluindo DAC, história prévia de cetoacidose, hipoglicemia grave ou insensibilidade a hipoglicemia; SOP e disfunção metabólica associada a doença hepática esteatósica) • Exclusão de apneia obstrutiva de sono em mulheres obesas (igualmente, maior risco de dislipidemia, hipertensão)
Exame físico	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, altura, IMC, TA • Exame ginecológico e rastreio de cancro do colo do útero se indicado • Referenciação a Oftalmologia para avaliação da retina (particularmente se DM tipo 1 com duração superior a 5 anos)
Exames complementares de diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo • Grupo sanguíneo e teste de Coombs indireto • Serologias de Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Varicela Zoster • Marcadores víricos: hepatite B e C, HIV 1 e 2 • A1c (a repetir mensalmente no mesmo laboratório) • Avaliação renal (incluindo creatininemia, ratio albumina/ creatinina em amostra única de urina e, se positiva, proteinúria 24h) e orientar, se necessário para o nefrologista • Função hepática (enzimologia hepática e parâmetros de avaliação hepática); • Função tiroideia (TSH, anti-HTG e anti-TPO) ⁽¹⁷⁾ - Se a TSH for normal, mas com título elevado de anticorpos anti-TPO, avaliar a TSH em cada trimestre da gravidez e após o parto; • Excluir doença celíaca e tiroidite autoimune em doentes com DM1, casos ainda não tenha sido excluído • Perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos) • Exame sumário de urina e microbiológico de urina • Se DM com complicações ou duração > 10 anos, fazer avaliação vascular, testes de função autonómica (se existirem sintomas sugestivos de disautonomia) • ECG (se idade materna > 35 anos, DM com mais de 4 anos de duração, HTA crónica concomitante, sintomatologia suspeita) • Considerar, ainda, outros exames que a situação clínica sugira

anti-HTG, anti-tiroglobulina; Anti-TPO, anti-tireoperoxidase; DAC, doença arterial coronária; DM, diabetes mellitus; DM1, diabetes mellitus tipo 1; ECG, eletrocardiograma; HDL, lipoproteína de alta densidade; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HTA, hipertensão arterial; IMC, índice de massa corporal; LDL, lipoproteína de baixa densidade; SOP, síndrome do ovário poliquístico; TA, tensão arterial; TSH, hormona estimulante da tireóide.

- A1c < 6,5% com hipoglicemia mínima;
- Jejum/pré-prandial: 80-110 mg/dL;
- 1 h após o início das refeições: 100-140 mg/dL ou;
- 2h após o início das refeições: 100-120 mg/dL;
- Tempos no alvo desejável 70-140 em 70% e < 4% nos valores abaixo do alvo.
- Educação terapêutica: ensinar a fazer ajustes insulínicos de forma a atingir os objetivos glicémicos de acordo com plano individualizado de insulino-terapia funcional/contagem de hidratos de carbono ou de acordo com algoritmo pré-determinado obrigando a um plano alimentar mais rígido;
- Hipoglicemia: rever conhecimentos (sintomas, tratamento e uso de glucagon pelos familiares);
- Evicção de nicotina, álcool, drogas e restrição de bebidas ricas em cafeína.

4.3.2.2. Farmacológica

- Insulina: a obtenção de uma A1c < 6.5% pode implicar o início de insulina nas mulheres com DM2 sob terapêutica não insulínica e intensificação da terapêutica insulínica nas mulheres já insulino-tratadas: com o esquema basal-bólus/múltiplas administrações de insulina (MAI, pelo menos 4 administrações por dia) ou sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina nas DM1 (ver item 5.1.4.2);
- Suspensão de terapêuticas com potencial teratogénico e ou insuficiente perfil de segurança como: IECAs, e ARAs (substituir por fármacos seguros na gravidez); estatinas e fibratos (suspender pelo menos 3 meses antes da conceção); fármacos não insulínicos (sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil peptidase 4 [iDPP4], análogos do GLP-1 e inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 [iSGLT2];) (substituir por insulina e ou metformina - ver seção 61.2) ⁽²⁴⁾;
- Suplementação com, pelo menos, 400 µg de ácido fólico (pelo menos 3 meses antes da conceção); ⁽²⁴⁾
- Suplementação com vitamina D se défice moderado a grave. ^(69, 70)

4.3.2.3. Orientações Adicionais

- Realçar os graves riscos para a saúde materna de uma gravidez em caso de: doença cardíaca isquémica; gastroparésia grave; nefropatia grave (creatinina > 2 mg/dL e/ou depuração de creatinina < 50 mL/ minuto e/ ou proteinúria > 2 g/24 h);
- Protelar a gravidez enquanto não houver um controlo tensional e metabólico adequados ou existir uma retinopatia instável que possa justificar fotocoagulação.

4.4. Particularidades nas Mulheres com Diabetes Mellitus tipo 1

A consulta de aconselhamento e planeamento da gravidez deve ser orientada de acordo com as indicações estabelecidas nos pontos 4.2 e 4.3 por forma a evitar complicações maternas e fetais.

A A1c parece não ser o único fator de risco determinante nestas complicações. De acordo com a literatura, a variabilidade glicémica é cada vez mais considerada como um fator de risco adicional. ⁽⁷¹⁾ Os objetivos glicémicos são os referidos anteriormente, podendo ser mais flexíveis em mulheres com insensibilidade à hipoglicemia ou história de hipoglicemia grave. ⁽⁶⁷⁾ Deverá ser proposta a intensificação da vigilância glicémica e considerado iniciar a MCG com recurso a alarmes, para avaliação dos níveis em jejum, pré e pós-prandiais e durante a noite. Deverá também ser intensificada a terapêutica insulínica nomeadamente com recurso a sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina quando possível. ⁽⁷²⁾

Todas as mulheres com DM1 devem ter acesso e ser educadas a usar e interpretar a determinação da cetonemia, devendo ser instruídas a testá-la sempre que ocorra hiperglicemia e/ou alguma intercorrência infecciosa. ⁽⁷³⁾

4.5. Particularidades nas Mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2

A consulta de aconselhamento e planeamento da gravidez deve ser elaborada segundo as indicações estabelecidas nos pontos 4.2 e 4.3.

A incidência da DM2 em idade reprodutiva tem aumentado. Estas mulheres parecem ter menor acesso ao aconselhamento pré-concepcional, estando potencialmente expostas a maiores riscos de complicações na gravidez. ⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾ A maioria das mulheres com DM2 neste contexto encontrar-se-á medicada com terapêuticas não insulínicas, muitas das quais não apresentam evidência adequada de segurança durante a gravidez. ⁽⁷⁸⁾

No planeamento da gravidez, deve ponderar-se a substituição dos antidiabéticos orais por insulina, idealmente 3 meses antes da conceção. O agravamento do controlo metabólico ao longo da gravidez torna improvável o atingimento dos objetivos glicémicos com antidiabéticos orais.

> 5. TERAPÊUTICA NUTRICIONAL NA DIABETES E GRAVIDEZ

A intervenção nutricional deve estar a cargo de nutricionistas devidamente qualificados e com experiência nes-

te âmbito. Devem estar também enquadrados numa equipa multidisciplinar, que permita uma abordagem adequada a cada caso. ^(79, 80)

Na preconceção a intervenção deverá incluir a otimização da composição corporal sempre que necessário ⁽⁶⁵⁾ e deverão ser desencorajadas dietas muito restritivas.

No caso de mulheres com esquema insulínico intensivo ou com PSCI deverá ser reforçado todo o processo de contagem de hidratos de carbono. ⁽⁶⁵⁾

Na gravidez o objetivo será atingir e manter um adequado controlo glicémico, assegurar a evolução do peso materno e garantir uma ingestão adequada de micro e macronutrientes necessários para promover o bem-estar materno-fetal. ^(65, 79, 80)

Deve-se iniciar por uma avaliação nutricional detalhada incluindo os dados pessoais da utente, história alimentar e nutricional, avaliação antropométrica, dados bioquímicos e outros meios complementares de diagnóstico. ⁽⁷⁹⁾

O valor energético diário de macro e micronutrientes e recomendações nutricionais para as mulheres grávidas com DG ou com diabetes prévia são semelhantes às recomendações nutricionais e alimentares gerais na gravidez. ^(79, 81)

O estudo *Mediterranean-style diet in pregnant women with metabolic risk factors* mostrou que a dieta mediterrânica durante a gravidez tem o potencial de reduzir o ganho de peso na gestação. ⁽⁸²⁾

O valor energético total (VET) deverá ser calculado tendo em conta o peso prévio à gestação, a altura, a idade e a atividade física. A *Average Requirement*, ou necessidade média, para a energia diária aumenta: ⁽⁸³⁾

- 1º Trimestre: + 70 kcal/dia
- 2º Trimestre: + 260 kcal/dia
- 3º Trimestre: + 500 kcal/dia

No caso de obesidade prévia à gestação ou quando ocorre aumento de peso excessivo durante a gestação, o VET deverá ser ajustado individualmente para permitir uma progressão do peso materno adequado, mantendo os objetivos gerais da intervenção nutricional (Quadro VII). ⁽⁸⁴⁾

Os valores mínimos recomendados *Institute Of Medicine* (IOM) são 175 g de hidratos de carbono, 71 g de proteína (ou 1,1 g por kg de peso) e 28 g de fibra. ⁽⁸⁵⁾ A *European Food Safety Agency* (EFSA) propõe intervalo de referência de 45-60% da energia fornecida diariamente por hidratos de carbono, e o acréscimo de 1 g de proteína por dia no primeiro trimestre em relação a mulheres não grávidas (0,83 g/kg/dia) que aumenta para 9 g no segundo trimestre, e para 28 g no último trimestre da gravidez. ⁽⁸³⁾ A ingestão de lípidos depende das necessidades energéticas, sendo mais relevante a composição em ácidos gordos, principalmente o teor de ácidos gor-

dos polinsaturados de cadeia longa.

De todos os macronutrientes, os hidratos de carbono têm especial influência na glicemia pós-prandial. No entanto, não há evidência quanto ao teor e proporção ideal de hidratos de carbono a considerar na DG.

A quantidade de hidratos de carbono deverá ser individualizada, tendo em conta a avaliação nutricional, os objetivos terapêuticos e os valores da glicémia. ^(65, 79, 80)

A restrição de hidratos de carbono inferior a 175 g/dia não é recomendada pois pode condicionar défices de micronutrientes e aumento da lipólise com exposição fetal a cetonas e agravamento da insulinoresistência materna, com maior risco de baixo peso fetal e maior incidência de LIG. ^(79, 80, 86, 87)

No controlo da glicemia pós-prandial, mais relevante do que a quantidade de hidratos de carbono e sua proporção em relação ao VET, é o baixo índice glicémico e o tipo de hidratos de carbono, devendo-se favorecer os hidratos de carbono complexos e alimentos com elevado teor de fibra. ^(65, 79, 80, 88)

A distribuição dos alimentos em 3 refeições principais e 2 a 3 intermédias, de forma individualizada, permite uma distribuição dos hidratos de carbono ao longo do dia mantendo o controlo das glicemias pós-prandiais. Poderá ser necessária a instituição de uma ceia para evitar jejum noturno prolongado. ⁽¹⁶⁾

Após a primeira consulta de avaliação e instituição de um plano de intervenção nutricional, a reavaliação deverá ocorrer idealmente passado uma semana. As consultas seguintes deverão ser marcadas com uma frequência de 2 a 3 semanas ou conforme necessário, até ao final da gestação. ^(79, 85) Nestas consultas deverão ser reavaliados o controlo glicémico e os parâmetros anteriormente descritos. Em função dos dados obtidos, serão efetuados os ajustes adequados.

Dado o impacto na saúde futura da mãe e da criança, as mudanças do comportamento alimentar em mulheres com DG ou com diabetes prévia à gestação deverão ser projetadas para o futuro da mãe e da família, promovendo a adoção definitiva de hábitos de vida saudáveis. ⁽⁶⁵⁾

> 6. VIGILÂNCIA E TERAPÊUTICA NA GRAVIDEZ DAS MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL

6.1. Vertente Endocrinológica

6.1.1. Vigilância Pré-natal

A auto-monitorização glicémica é fundamental para avaliar o perfil glicémico da grávida e a necessidade de

Quadro VII - Ganho de peso esperado na gravidez conforme índice de massa corporal prévio.

IMC prévio à gravidez (kg/m ²)	Ganho ponderal total (kg)	Ganho ponderal semanal (kg)*(2º e 3º trimestres)	Ganho ponderal total na gestação gemelar** (kg)
< 18,5	12,5-18	0,51	--
18,5-24,9	11,5-16	0,42	17-25
25-29,9	7-11,5	0,28	14-23
≥ 30	5-9	0,22	11-19

IMC, índice de massa corporal.

* Os cálculos assumem um aumento de peso no primeiro trimestre entre 0,5 e 2 kg.

** No caso de gestação gemelar, a evidência ainda é insuficiente. A média de ganho ponderal recomendado por semana no 2º e 3º trimestre é de 0,7 kg.

iniciar terapêutica farmacológica. Deverão ser realizadas 4 determinações da glicemia capilar diárias, em jejum e 1 hora após o início das 3 principais refeições, podendo ser ajustado se necessário.

Os valores apresentados no Quadro VIII foram aprovados no Consenso de 2017 ⁽⁴⁾ e mantêm -se neste consenso.

Quadro VIII - Objetivos glicêmicos.

	mg/dL	mmol/L
Jejum/pré-prandial	≤ 95	≤ 5,3
1 h após o início das refeições	≤ 140	≤ 7,8
2 h após o início das refeições*	≤ 120	≤ 6,7

*poderá ser considerado o valor das 2 horas.

Adaptado de Duarte-Gardea, *et al.* ⁷⁹.

6.1.2. Terapêutica Não Farmacológica

A terapêutica nutricional e o exercício físico constituem a intervenção de primeira linha no tratamento da DG, sendo essenciais no decurso de toda a gestação independentemente da eventual necessidade de terapêutica farmacológica. ⁽⁷⁹⁾ Todas as mulheres com o diagnóstico de DG devem ser encaminhadas para os cuidados especializados de um nutricionista. As orientações nutricionais são apresentadas na Secção 5.

A prática de exercício físico regular, adaptada a cada grávida e ao tempo de gravidez é essencial na gestão da DG. ^(89, 90) O exercício físico promove a utilização periférica de glicose, diminuindo os níveis de glicémia. ⁽⁹¹⁾ Para além disso, melhora o stresse, diminui a ansiedade, promove a força muscular, a densidade mineral óssea e a flexibilidade, essenciais para uma gravidez saudável. ⁽⁹⁰⁾

Atualmente é aconselhada a realização de exercício regular, não existindo evidência suficiente que permita recomendações específicas em relação ao tipo de exercício (aeróbico ou de resistência ou ambos) e tempo aconselhado. ⁽⁸⁹⁾ Alguns autores recomendam a realiza-

ção de exercício aeróbico durante 30 a 60 minutos por dia, 2 a 5 dias por semana, recomendando o mínimo de 150 minutos por semana. ^(89, 90)

Devem ser evitados exercícios de impacto, com contacto físico intenso ou com risco de queda. ⁽⁹²⁾ Após as 20 semanas de gravidez devem ser evitados os exercícios em decúbito dorsal ou ventral. Para quem inicia a prática de exercício na gravidez, é recomendado marcha, natação ou exercícios de circuito. ⁽⁹³⁾

A prática de exercício físico pode ser realizada após as refeições, de forma repartida, para minorar as excursões glicémicas pós-prandiais. ^(94, 95)

6.1.3. Terapêutica Farmacológica

A terapêutica farmacológica deverá ser iniciada quando os objetivos glicémicos não forem atingidos num período de 1 a 2 semanas após a instituição das medidas não farmacológicas e em qualquer altura da gravidez. A avaliação do crescimento fetal durante o 3º trimestre pode determinar o início, bem como o ajuste da terapêutica farmacológica. ⁽⁹⁶⁾

As opções terapêuticas são:

- insulina;
- metformina.

A passagem transplacentar da glibenclamida parece ser menor que a da metformina, não tendo sido demonstrados efeitos teratogénicos. ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾ No controle glicémico, a glibenclamida tem uma eficácia similar à da insulina, no entanto parece associar-se a um maior risco de macrosomia, maior peso ao nascer, aumento do perímetro abdominal, hipoglicemias neonatais e hiperbilirrubinemia. ^(65, 99-102)

Os dados publicados sobre o uso de outros fármacos antidiabéticos na gravidez tais como agonistas dos recetores GLP-1, iDPP4 e iSGLT2 são ainda muito limitados, pelo que estas terapêuticas estão contraindicadas na gravidez, bem como no período de amamentação. ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾

6.1.3.1 Insulina

O tipo de esquema insulínico e o número de administrações são determinados consoante as necessidades individuais, controlo glicémico e estilo de vida. Pode variar entre uma a várias administrações diárias. ⁽¹⁰⁷⁾

No que respeita à insulina basal, existe já uma experiência vasta na utilização das insulinas isofânica, detemir e glargina em mulheres grávidas, sem evidência de efeitos adversos na gravidez, malformações ou toxicidade fetal ou neonatal. ⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁵⁾ Relativamente a análogos de ação lenta de 2ª geração, um estudo randomizado e controlado mostrou que a insulina degludec é eficaz e segura na gravidez. ⁽¹¹⁶⁾ Apesar de ainda não existir experiência clínica alargada relativamente ao uso de insulina glargina-U300 em mulheres grávidas, esta poderá ser considerada atendendo à evidência de segurança com a glargina-U100. ^(117, 118)

Relativamente às insulinas de ação rápida, recomenda-se o uso de insulina humana ou análogos. A utilização de análogos de ação rápida (lispro e aspártica) é preferível à insulina humana, pelo seu perfil de ação com melhor controlo da hiperglicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemias. A sua utilização na gravidez não está associada a efeitos teratogénicos ou resultados adversos maternos ou neonatais. ^(16, 73, 119-123)

Os novos análogos de ação ultrarrápida (aspártica e lispro) poderão ser utilizados durante a gravidez, se houver indicação clínica ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ (consultar Quadro IX que lista as insulinas disponíveis para utilização na gravidez).

A evidência científica relativa à insulina glulisina é me-

nos robusta, pelo que a sua utilização não está formalmente recomendada, apesar do seu uso não ter demonstrado aumento de efeitos adversos. ^(114, 123, 124, 127-131)

6.1.3.2 Metformina

A metformina atravessa a placenta. Estudos efetuados com mulheres com diabetes prévia, síndrome do ovário poliquístico (SOP) ou obesidade que engravidaram sob tratamento com metformina e que mantiveram esta terapêutica durante o 1º trimestre, demonstraram não existir aumento de risco de malformações congénitas major. ⁽¹³²⁻¹³⁴⁾ A literatura atual é limitada, mas tranquilizadora. ^(101, 132-143)

A utilização de metformina para prevenir o desenvolvimento de DG em mulheres com SOP ou obesidade/excesso de peso, não está recomendada. ^(133, 141-143) O rastreio de DG nestas grávidas deve ser feito 2 semanas após suspensão de metformina. ⁽¹⁴⁴⁾

Estudos na gravidez demonstram que a metformina, em comparação com a insulina, está associada a um menor risco de hipoglicemia materna, menor ganho ponderal durante a gravidez, ^(138, 145, 146) menor incidência de macrosomia fetal e de hipoglicemia neonatal. ⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ Contudo, está associada ao aumento do risco de recém-nascidos com baixo peso ao nascer, não influenciando outros desfechos importantes como parto por cesariana, parto pré-termo, síndrome de dificuldade respiratória ou hiperbilirrubinemia. ^(141, 146, 147) A metformina pode também diminuir o risco de doença hipertensiva da gravidez, ainda que os dados não sejam consistentemente robustos para formas graves desta condição. ^(141, 148, 149)

Quadro IX - Insulinas disponíveis para utilização na gravidez.

Tipo de insulina	Início de Ação	Pico de Ação	Duração
Insulina lispro	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Insulina lispro de ação ultrarrápida	1-5 min	0,5-1 h	2-4 h
Insulina aspártico	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Insulina aspártico de ação ultrarrápida	2-5 min	0,5-1,5 h	3-5 h
Insulina regular	30-60 min	2-3 h	5-8 h
Insulina NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Insulina detemir	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Insulina glargina (100UI/mL)	2-4 h	Ausente	20-24 h
Insulina glargina (300UI/mL)	6 h	Ausente	36 h
Insulina degludec	21-41 min	Ausente	42 h

NPH, *neutral protamine Hagedorn*.

Fontes: Resumo das características do medicamento. ⁽²⁵⁰⁻²⁵⁹⁾

A longo prazo, a metformina parece ser segura relativamente ao neurodesenvolvimento.⁽¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾

Em relação ao crescimento, embora alguns estudos tenham sugerido a sua associação a um menor peso ao nascer^(11, 138) e a um crescimento pós-natal acelerado,^(12, 138, 151) estes resultados não são consistentemente corroborados^(152, 154) e o uso de metformina não foi, até o momento, inequivocamente associado a uma alteração desfavorável na composição corporal, perfil lipídico,^(12, 154) metabolismo da glicose,^(12, 154) ou tensão arterial (TA)^(11, 154) na descendência. A evidência sugere a existência de uma associação com as características maternas, fatores de estilo de vida, momento das intervenções, sexo fetal, e controlo glicémico, mas são necessários mais estudos para melhor esclarecer estas questões.⁽¹²⁾

A taxa de insucesso terapêutico com metformina varia entre 16% e 46%,^(141, 155) e tem como fatores preditivos: antecedentes de DG tratada com terapêutica farmacológica, índice de massa corporal (IMC) mais elevado, diagnóstico no 1º trimestre e valores mais elevados de glicemia média/glicemia em jejum.^(16, 73, 141)

Comparativamente à insulina, este fármaco apresenta vantagem na administração oral, maior satisfação das grávidas e menor custo.⁽¹¹⁴⁾

Pode ser considerado o seu uso como primeira linha em mulheres que recusam fazer insulina, têm dificuldade em administrar insulina de forma segura, não têm capacidade económica para adquirir insulina⁽¹⁵⁶⁾ ou nas mulheres com obesidade e/ou SOP.⁽¹⁵⁷⁾

No Quadro X apresentam-se as doses recomendadas da metformina.

6.2. Vigilância pré-natal – Vertente Obstétrica

Recomendações:

- Consulta multidisciplinar precoce, idealmente 1 semana após o diagnóstico;⁽⁷³⁾
- Consulta obstétrica periódica com particular ênfase na avaliação do peso, TA e rastreio de proteinúria;
- Otimizar o desfecho clínico em grávidas com DG, o que requer:
 - adequado controlo metabólico;^(73, 158)
 - vigilância fetal que permita detetar atempadamente situações de maior risco perinatal:
 - hipoxia fetal;

- anomalias do crescimento fetal;
- alterações do volume de líquido amniótico.

Na programação da vigilância pré-natal devem ser considerados os seguintes fatores:⁽⁴⁾

- Idade gestacional do diagnóstico;
- Controlo metabólico;
- Tipo de terapêutica instituída;
- Alterações do crescimento fetal;
- Alterações do volume de líquido amniótico;
- Existência de comorbilidades.

No Quadro XI apresenta-se o esquema de vigilância recomendado para grávidas com diagnóstico de DG no 1º trimestre.

No Quadro XII apresenta-se o esquema de vigilância recomendado para grávidas com diagnóstico de DG no 2º trimestre (entre as 24 e 28 semanas).

Na avaliação ecográfica do crescimento fetal deverá considerar-se, para além do peso estimado, a existência de uma discrepância entre o perímetro cefálico e abdominal (sinal ecográfico de inadequado controlo metabólico).^(159, 160) Na ausência de um controlo glicémico adequado, nenhuma técnica de monitorização fetal é capaz de assegurar, de forma confiável, o bem-estar fetal.

No Quadro XIII apresentam-se os itens que devem ser tidos em consideração na avaliação do controlo metabólico da grávida.

> 7. VIGILÂNCIA E TERAPÊUTICA NA GRAVIDEZ DAS MULHERES COM DIABETES PRÉVIA

7.1. Vertente Endocrinológica

7.1.1. Auto-monitorização Glicémica

A determinação da glicemia capilar continua a ser um método fidedigno para o controlo e ajuste terapêutico na grávida com diabetes.

A auto-monitorização glicémica deverá consistir em pelo menos 3 medições pré-prandiais e 3 pós-prandiais (pequeno-almoço, almoço e jantar, 1 ou 2 h após o início da refeição). Em grávidas selecionadas poderá ser necessário avaliar a glicemia antes dos lanches, ao deitar e/ou durante a madrugada (para detetar eventuais hipoglicemias noturnas).

Quadro X - Doses recomendadas da metformina.

	Dose mínima	Dose máxima	Frequência	Horário
Metformina	500 mg	2500 mg	1 a 3 vezes/dia	Durante ou após as refeições

Quadro XI - Esquema de vigilância anteparto - diagnóstico de diabetes gestacional no 1º trimestre.

1º trimestre	Consulta mensal de obstetria. Efetuar os rastreios de aneuploidias, risco de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal a todas as grávidas entre as 9 e as 13 semanas e 6 dias.
2º trimestre	Consulta mensal de obstetria. Ecografia morfológica entre as 20 e 22 semanas com particular atenção à área cardíaca. A realização de ecocardiografia fetal entre as 20 e 24 semanas poderá ser ponderada nas situações em que foi necessário a terapêutica farmacológica antes das 20 semanas. Ecografia fetal entre 28-30 semanas para avaliação do crescimento fetal e do líquido amniótico*
3º trimestre	A periodicidade das consultas pré-natais deverá ser de 2 a 4 semanas até às 36-37 semanas, e depois semanalmente. Avaliação ecográfica a cada 4 a 6 semanas. A cardiotocografia deverá ser realizada no termo da gestação ou mais precocemente nas grávidas com controlo metabólico não adequado.

*Segundo a evidência atual alterações do crescimento e/ou quantidade do líquido amniótico às 28 semanas devem implicar ajuste terapêutico. (96, 260)
Adaptado de Almeida, *et al.* ⁴.

Quadro XII - Esquema de vigilância anteparto - diagnóstico de diabetes gestacional no 2º trimestre.

3º trimestre	A periodicidade das consultas pré-natais deverá ser de 2 a 4 semanas até às 36-37 semanas e depois semanalmente. Avaliação ecográfica por volta das 32 semanas e posteriormente às 36-37 semanas. A cardiotocografia deverá ser realizada no termo da gestação ou mais precocemente nas grávidas com controlo metabólico não adequado.
---------------------	--

Quadro XIII - Fatores que permitem aferir o controlo metabólico da grávida.

Controlo metabólico
Perfil glicémico
Valores de A1c (evolução ao longo da gravidez)*
Crescimento fetal na ecografia
Alterações do volume de líquido amniótico

*Não sendo uma análise de rotina pode ser importante na avaliação do controlo glicémico em algumas situações.
Adaptado de Schafer-Graf, *et al.* ⁹⁵

Quanto maior o número de determinações de glicemia, maior a possibilidade de se conseguir um melhor controlo glicémico.

As hipoglicemias deverão ser evitadas, pelo que os objetivos poderão ser menos rigorosos em mulheres com insensibilidade às hipoglicemias ou com hipoglicemias recorrentes. ⁽⁶⁵⁾

Os valores de glicemia capilar recomendados são os seguintes: ⁽⁶⁵⁾

- Jejum: 70–95 mg/dL;
- 1 hora após o início das refeições: 110-140 mg/dL;
- 2 horas após o início das refeições: 100-120 mg/dL;
- Deitar e durante a noite: 80-120 mg/dL;
- Glicemia média diária: < 110 mg/dL.

O limite glicémico inferior baseia-se na média normal para mulheres na gravidez.

A avaliação de corpos cetónicos é aconselhada quando persistirem valores elevados de glicemia (superior a

200-250 mg/dL, de acordo com o controlo metabólico individual) ou quando a grávida manifestar sensação de mal-estar ou em períodos de doença.

Segundo a Associação Americana de Diabetes, o objetivo da A1c no 1º trimestre da gravidez é < 6-6,5% e no segundo e terceiro trimestre < 6%. Nos casos de difícil controlo, em que há risco de hipoglicemia, este alvo pode ser modificado para < 7%. Dada as alterações da hemoglobina ao longo da gravidez, a determinação da A1c pode ser realizada mais frequentemente (todos os meses). ⁽⁶⁵⁾ Por outro lado, a A1c pode não refletir a hiperglicemia pós-prandial, o que pode conduzir à macrosomia. ⁽⁶⁵⁾

7.1.2. Monitorização Contínua da Glicose

A MCG permite medir a glicose intersticial, em tempo real e de forma contínua. Possibilita avaliar o controlo glicémico em período noturno e interprandial, detetar flutuações glicémicas, identificar hipoglicemias assintomáticas e objetivar a interferência da alimentação ou do exercício físico na variabilidade glicémica.

A MCG possibilita ainda a introdução de alarmes de hipoglicemia e hiperglicemia permitindo à pessoa com diabetes tomar decisões de forma a melhorar o controlo metabólico.

Perante os avanços tecnológicos, a utilização da MCG tem vindo a ser generalizada na prática clínica e a sua utilização na gravidez em mulheres com DM1 e 2 não é exceção. O seu uso tem demonstrado uma melhoria dos resultados maternos, fetais e neonatais. ^(35, 65, 161)

Os objetivos terapêuticos aquando da utilização de MCG encontram-se detalhados no Quadro XIV.

Durante a gravidez o objetivo é aumentar, tanto quanto possível e de forma segura, o tempo no alvo, reduzindo o tempo abaixo do alvo e a variabilidade glicémica.

O estudo CONCEPTT, que envolveu grávidas com DM1 sob MCG, mostrou uma melhoria da A1c e um aumento significativo do tempo no alvo sem, contudo, se associar a um aumento de hipoglicemias. Mostrou ainda uma redução de recém-nascidos GIG, uma redução de hipoglicemias neonatais graves e de internamentos em unidade de cuidados intensivos neonatais.⁽¹⁶¹⁾

Apesar das vantagens demonstradas, algumas entidades clínicas recomendam, em associação à MCG, manter a monitorização de glicemia capilar sempre que se preveja uma tomada de decisão, nomeadamente de administração de insulina (bólus de refeição ou de correção) ou no caso de hipoglicemia.⁽⁶⁵⁾

Em períodos onde é expetável uma grande variabilidade glicémica – trabalho de parto, pré-eclâmpsia ou durante administração de insulina por perfusão endovenosa, a tomada de decisão deve basear-se na medição de glicemia capilar.

7.1.3. Avaliação e Tratamento das Complicações

O *Diabetes Control and Complications Trial* e o *EURODIAB Prospective Complications Study* concluíram que a gravidez por si só não constitui fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia, retinopatia ou neuropatia.^(162, 163)

7.1.3.1. Doença Renal

Em geral, as mulheres com diabetes e nefropatia podem ter algum grau de agravamento durante a gestação. A proteinúria pode aumentar em consequência do aumento da TFG.

A gravidez não parece associar-se a agravamento permanente da função renal, exceto nos casos de HTA de difícil controlo ou com creatinina em preconceção superior a 1,5 mg/dL.^(60, 63)

A nefropatia estabelecida é evidenciada por:

- relação albumina/creatinina em amostra de urina ocasional > 30 mg/g;
- proteinúria > 0,5 g/dia;
- TFG estimada (TFGe) < 45 mL/min.

Em situação de nefropatia estabelecida, deve-se intensificar a vigilância materno-fetal e referenciar à nefrologia.

Recomendações:

- Avaliar creatinínemia, albumina/creatinina em amostra de urina ocasional (se > 30 mg/g, avaliar proteinúria 24 h), trimestralmente;
- Avaliar TA regularmente, a qual se deverá manter entre 110-125/65-75 mm Hg.^(164, 165)

7.1.3.2. Retinopatia

O controlo glicémico rigoroso recomendado durante a gravidez, se alcançado de forma rápida, pode aumentar o risco de progressão da retinopatia diabética, especialmente em mulheres com retinopatia pré-existente.⁽⁶¹⁾ A HTA, tabagismo, longo tempo de evolução da diabetes, episódios frequentes de hipoglicemia, dislipidemia e a nefropatia diabética, são outros fatores de risco para o agravamento da retinopatia.

O risco de progressão da retinopatia é mais elevado desde o 2º trimestre e mantém-se aumentado até 12 meses após o parto.^(62, 166)

A presença de retinopatia não é contraindicação para o uso do AAS para a prevenção da pré-eclâmpsia, uma vez que não aumenta o risco de hemorragia retiniana.⁽⁶⁵⁾

Quadro XIV - Objetivos terapêuticos com monitorização contínua da glicose.

Tipo de diabetes	Tempo (relativamente ao alvo)	Intervalo de glicose (mg/dL)	% alvo recomendada
DM1	Acima do alvo	> 140 mg/dL	< 25%
	No alvo	63-140 mg/dL	> 70%
	Abaixo do alvo	< 63 mg/dL < 54 mg/dL	< 4% < 1%
DM2	*		

DM1, diabetes *mellitus* tipo 1; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; MAI, múltiplas administrações de insulina; PSCI, sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina.

*O Consenso Internacional sobre Tempo no Alvo (Battelino, *et al.*⁽²⁶⁾) não define objetivos, em percentagens, para o tempo no alvo, tempo acima e tempo abaixo do alvo, por considerar que são necessários estudos adicionais. No entanto propõe um tempo no alvo >90% para grávidas com DM2 como uma meta alcançável (evitando atingir > 5% acima do alvo e < 4% abaixo do alvo). Consideramos, no entanto, que a maioria das grávidas com DM2, estando sob MAI e sem PSCI poderá ter dificuldade em atingir este objetivo.

Adaptado de *American Diabetes Association and Professional Practice Committee*⁽⁶⁵⁾.

Recomendações:

- A avaliação oftalmológica deve ser efetuada idealmente na preconceção ou 1º trimestre. A frequência das avaliações subsequentes deve ser determinada com base na gravidade da retinopatia diabética, com o risco de progressão e critério do oftalmologista;⁽¹⁶⁶⁾
- A fotocoagulação laser pode ser realizada durante a gravidez, se necessário, especialmente em casos de retinopatia diabética proliferativa ou edema macular diabético. As injeções intravítreas de anti- fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) não são recomendadas na gravidez, nem durante a amamentação, devido à falta de dados de segurança, mas os corticosteroides intravítreos ou subtenonianas podem ser equacionados para o controlo do edema macular durante este período;⁽¹⁶⁷⁾
- Nas mulheres com retinopatia, a vigilância deve ser rigorosa até os 12 meses após o parto;
- Avaliar TA regularmente, a qual se deverá manter entre 110-129/65-79 mm Hg.⁽⁶⁵⁾

7.1.3.3. Neuropatia

A existência de neuropatia autonómica na mulher grávida pode associar-se a complicações cardiovasculares, gastrointestinais, metabólicas e geniturinárias, sendo o tratamento dos sintomas um desafio.⁽⁶⁵⁾ Geralmente não tem progressão na gravidez. Pode manifestar-se por gastroparésia, hipotensão ortostática ou ausência de sinais adrenérgicos na hipoglicemia, dificultando o desejável bom controlo glicémico. Os sintomas da gastroparésia podem associar-se a vômitos incoercíveis, deficiências nutricionais, hipoglicemias assintomáticas e risco de CAD.

Recomendações:

- Otimizar o controlo glicémico para prevenir ou retardar o desenvolvimento da neuropatia diabética na DM1 e DM2.⁽⁶⁵⁾ Otimizar o ganho ponderal, a TA e melhorar a dislipidémia para reduzir o risco ou a progressão da neuropatia;⁽⁶⁵⁾
- Optar por medidas conservadoras (meias de contenção elástica, assumir lentamente o ortostatismo, medidas dietéticas);
- Evitar a terapêutica farmacológica. No entanto, se for necessário, podem ser considerados os seguintes fármacos para a gastroparésia (decisão caso a caso);⁽¹⁶⁸⁾
 - Eritromicina;
 - Metoclopramida;
 - Domperidona – raramente utilizada. Sem contraindicação específica.

7.1.3.4. Doença Macrovascular**Recomendações:**

- Tratar agressivamente fatores de risco cardiovasculares com intervenções adaptadas à gravidez. Reforçar a contra-indicação tabágica;
- A grávida com doença macrovascular deve ser referenciada às consultas de especialidade.

7.1.3.5. Cetoacidose Diabética

A gravidez é um estado cetogénico, tendo as mulheres com DM1 um maior risco de desenvolver CAD euglicémica.⁽⁶⁵⁾

Os eventos desencadeadores podem ser infeção, corticoterapia ou erros na administração de insulina, podendo manifestar-se por náuseas, vômitos, dor abdominal devendo ser considerado quando ocorre mal-estar geral numa grávida com DM1.

Recomendações:

- Mulheres com DM1 devem ser aconselhadas a adquirir tiras de doseamento de corpos cetónicos e receber educação sobre prevenção e deteção precoce de CAD;
- A CAD na gravidez é uma emergência médica que requer tratamento intensivo por uma equipa multidisciplinar com experiência no tratamento de grávidas com diabetes, estando associada a um maior risco de morte fetal.⁽⁶⁵⁾

7.1.4. Terapêutica insulínica Intensiva**7.1.4.1. Múltiplas Administrações de Insulina**

O tratamento da grávida com diabetes prévia à gravidez deve ser individualizado e a terapêutica com insulina deve ser ajustada de forma a antecipar as necessidades inerentes às diversas fases da gestação.⁽¹⁰⁷⁾ Para isso, estão disponíveis diversos tipos de insulinas para utilização segura na gravidez, com diferentes perfis farmacocinéticos (Quadro IX).

O tipo de esquema insulínico e o número de administrações são determinados consoante as necessidades individuais, tipo de DM, controlo glicémico e estilo de vida. Pode variar entre uma a várias administrações diárias.^(73, 107, 113, 114)

Todos os tipos de insulina, humanas ou análogos, poderão ser utilizados. No entanto, existe pouca evidência relativa à segurança e eficácia da insulina glulisina na gravidez, pelo que não se recomenda a sua utilização.^(73, 107, 113, 115, 127)

Quando utilizadas insulinas de ação intermédia, a sua administração deve ser realizada à ceia e não ao jantar, para prevenir a ocorrência de hipoglicemia.⁽¹¹⁴⁾

Dado que no início da gravidez existe uma maior sensibilidade à insulina, as grávidas com DM1 ou outro tipo de diabetes prévia insulino-tratada terão menores necessidades de insulina e um risco aumentado de hipoglicemia. Por volta das 16 semanas, a resistência à insulina começa a aumentar e as doses diárias totais de insulina aumentam cerca de 5% por semana até à 36ª semana, o que vai resultar, por vezes, na duplicação da dose diária de insulina em comparação com a dose pré-gravidez.^(169, 170)

Embora haja um aumento nas necessidades de insulina basal e bólus, as necessidades de insulina bólus assumem uma proporção maior das necessidades totais diárias à medida que a gravidez progride. Além disso, no início da gravidez, os análogos de insulina de ação rápida devem ser injetados pelo menos 15 minutos antes das refeições. No final da gravidez, este intervalo deve ser aumentado (30-45 minutos) devido ao aumento da resistência à insulina pós-refeição e à diminuição da absorção da insulina.⁽¹⁷¹⁾

É necessário referir que uma redução rápida nas necessidades de insulina pode indicar o desenvolvimento de insuficiência placentária.⁽¹⁷²⁾

7.1.4.2. Sistemas de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina

A utilização de PSCI pela mulher com DM1 em idade fértil tem vindo a ser cada vez mais frequente, pelo que o seu uso na gravidez também se tem tornado usual. Estes sistemas administram um análogo rápido de insulina ao longo do dia, de forma programada (basal), devendo ser administrados bólus antes das refeições (cujas quantidades dependerá dos hidratos de carbono ingeridos e glicose pré-prandial).

Deve ser proposta a colocação de PSCI a todas as mulheres com DM1 grávidas ou em preconceção, desde que preencham os critérios de colocação da DGS.⁽¹⁷³⁾

Os sistemas de AID que ajustam a insulina basal em função da glicose registada pela MCG e que permitem também suspender a administração de insulina de forma a prevenir as hipoglicemias são preferidos em relação aos sistemas convencionais pelas pessoas com DM1.

Há benefício no uso destes sistemas em mulheres com DM1 em preconceção ou na gravidez desde que seguidas por profissionais com experiência na sua utilização. A possibilidade do uso em modo manual destes sistemas com suspensão da administração da insulina basal

quando o sistema prevê que vá ocorrer uma hipoglicemia será de grande importância para a mulher, permitindo ter uma terapêutica mais intensiva e atingir os objetivos da glicose na gravidez com consequente melhoria dos desfechos maternos e fetais.

7.2. Vertente Obstétrica

Efetuar a referência hospitalar precoce.

A consulta hospitalar deve ser realizada o mais precocemente possível e deve estar integrada numa dinâmica multidisciplinar (que inclua obstetra, enfermeira, nutricionista, endocrinologista, medicina interna, ecografia e diagnóstico pré-natal, oftalmologista, nefrologista, e outras especialidades sempre que necessário).^(64, 65, 73, 174) Embora fisiopatologicamente distintas, a DM1 e DM2 impõem riscos à gravidez semelhantes, pelo que o protocolo de vigilância obstétrica é igual.^(64, 65)

O Quadro XV inclui as recomendações de parâmetros clínicos e exames complementares na gravidez que devem ser avaliados na 1ª consulta de obstetrícia. Estes incluem:

- Caracterização da grávida:
 - Dados demográficos e psicossociais (escolaridade, condições socioeconómicas, acesso a medicação);
 - Antecedentes pessoais, cirúrgicos, alergias (com destaque para reações a fármacos antidiabéticos/anti-hipertensores), antecedentes familiares relevantes;
 - Antecedentes obstétricos: abortos, mortes fetais, anomalias congénitas, hidrâmnios, distúrbios hipertensivos, tipo de parto e complicações;
 - Registo dos exames pré-concepcionais existentes.
- Caracterização da doença diabética:
 - Tipo de diabetes (DM1, DM2, outros), anos de evolução da doença;
 - Identificação da presença de complicações micro e macrovasculares - registo dos últimos rastreios efetuados;
 - Identificação do padrão de aferição de glicemia (intermitente ou contínua);
 - Revisão da terapêutica efetuada;
 - Caracterização do controlo metabólico recente (ideal A1c < 6.5%).

Recomendações:

- Aconselhar o controlo de peso em grávidas com excesso de peso/obesidade;
- Aconselhar prática de exercício físico regular;
- Suspender terapêutica anti-hipertensora contraindicada na gravidez (IECA, ARA) e estatinas;
- Rever atuação em caso de hipoglicemia com a grávida,

- familiares e no local de trabalho - disponibilizar prescrição de glucagon; ⁽⁶⁵⁾
- Relembrar papel das infeções e dos vômitos na descompensação metabólica; ⁽⁶⁵⁾
 - Em grávidas com DM1 prescrever tiras reativas para aferir cetonémia - rever situações nas quais aferir (glicemias superiores a 200-250 mg/dL e sintomatologia associada - febre, vômitos, etc.); ⁽⁶⁵⁾
 - Aferir risco tromboembólico; ^(65, 73, 175)
 - Suplementação com ácido fólico, pelo menos, 400 mcg, iodeto de potássio 200 mcg/dia na ausência de patologia tiroideia; ^(64, 65, 73)
 - Prescrição de AAS 100-150 mg/dia ao deitar, iniciar en-

tre 12 e as 16 semanas – uma vez que a diabetes representa um fator de alto risco para pré-eclâmpsia ^(64, 65, 73, 174, 176) ponderar não fazer se for efetuado o rastreio da pré-eclâmpsia [fatores de risco maternos, fluxometria doppler das artérias uterinas e biomarcadores: fator de crescimento placentário (PIGF) e/ou proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A)] e este for negativo.

Recomendações em Situações de Corticoterapia para Maturação Pulmonar Fetal:

- A diabetes prévia não constitui contraindicação à administração de ciclos de corticoterapia para indução

Quadro XV - Parâmetros clínicos e exames complementares na gravidez.

1ª Consulta	História clínica <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes médico-cirúrgicos, alergias, antecedentes familiares • Antecedentes obstétricos • Caracterização de doença diabética de base: A1c pré-concepcional, presença de doença micro ou macrovascular, terapêutica em curso, registos dos últimos rastreios efetuados
	Exame Físico <ul style="list-style-type: none"> • Exame de rotina: peso, TA, pesquisa de edemas
	MCDT <ul style="list-style-type: none"> • Teste semi-quantitativo de urina em cada consulta • Estudo analítico do 1º trimestre acrescido de função hepática completa, função renal⁽⁺⁾, relação albumina/creatinina (u)^(*), TSH, urocultura, A1c. Exclusão de tiroidite autoimune em grávidas com DM1 caso não tenha sido pesquisado antes da gravidez ⁽⁶⁴⁾ • Ecografia obstétrica precoce • ECG (se idade materna superior a 35 anos, diabetes com mais de 4 anos de duração, HTA crónica concomitante, sintomatologia suspeita) ⁽⁶⁵⁾ • Considerar, ainda, outros exames que a situação clínica sugira
1º Trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • Periodicidade da avaliação obstétrica é semelhante à da grávida sem diabetes • Exame físico de rotina idêntico ao da 1ª consulta • Rastreio combinado do 1º trimestre. Ecografia obstétrica entre as 11-13 s + 6 dias • Rastreio da pré-eclâmpsia (fatores de risco maternos, fluxometria doppler das artérias uterinas e biomarcadores PIGF e/ou PAPP-A) – iniciar AAS 100-150 mg entre as 12-16 s se positivo; na ausência deste rastreio deve ser sempre prescrita a terapêutica com AAS.
2º Trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • Periodicidade da avaliação obstétrica é semelhante à da grávida sem diabetes (individualizar de acordo com situação clínica) • Exame físico de rotina idêntico ao da 1ª consulta, auscultação de foco fetal, altura uterina • Estudo analítico do 2º trimestre, com função hepática completa, função renal⁽⁺⁾, relação albumina/creatinina (u)^(*), urocultura, A1c • Ecografia morfológica (20-22 s) com fluxometria doppler das artérias uterinas e avaliação do comprimento cervical • Ecocardiografia fetal até às 24 s
3º Trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • Periodicidade individualizada de acordo com situação clínica. Ponderar periodicidade quinzenal por volta das 36 s e depois semanal. • Exame físico idêntico ao do 2º trimestre. • Estudo analítico do 3º trimestre, com função hepática completa, função renal⁽⁺⁾, relação albumina/creatinina (u)^(*), urocultura, A1c • Valorização do risco de parto pré-termo e das complicações hipertensivas. • Ecografia obstétrica mensal a partir das 28 s, com estimativa de peso fetal às 36 s Fluxometria doppler com periodicidade variável de acordo com cada caso. • Ecocardiograma fetal para exclusão de cardiomiopatia hipertrófica, se diabetes mal controlada • Valorizar a alteração do padrão dos movimentos fetais. Cardiotocografia semanal a partir das 34-36 s ⁽⁷³⁾

AAS, ácido acetilsalicílico; DM1, diabetes *mellitus* tipo 1; ECG, eletrocardiograma; A1c, hemoglobina glicada; HTA, hipertensão arterial; MCDT, meios complementares de diagnóstico e terapêutica; PAPP-A, proteína A plasmática associada à gravidez; PIGF, fator de crescimento placentário; s, semanas; TA, tensão arterial; TSH, hormona tiroestimulante.

(*) se relação albumina/creatinina(u) for superior a 30 mg/g (microalbuminúria), dosear proteinúria de 24 h.

(+) se creatinina superior a 0,8, pedir prova de depuração da creatinina.

da maturidade pulmonar fetal e deve obedecer aos critérios recomendados;⁽¹⁷⁷⁾

- A sua administração obriga a maior vigilância glicémica com ajuste de terapêutica de insulina. O efeito da corticoterapia sobre a glicémia tem início cerca de 12 h após a 1ª administração e pode durar até 5 dias após o seu término;^(64, 178)
- A corticoterapia para maturação pulmonar fetal nestas mulheres deve ser feita em internamento para controlo metabólico e deve instituir-se uma perfusão insulínica endovenosa para uma mais rápida eficácia no tratamento das hiperglicemias (ver esquema insulínico peri-parto – Secção 8.1.2).

O internamento deve ocorrer sempre que haja deterioração do bem-estar fetal e/ou materno (mau controlo metabólico, hiperemese gravídica, intercorrência infecciosa, deterioração da função renal, complicações hipertensivas ou outras complicações obstétricas que o justifiquem).

A vigilância no internamento deve ser individualizada do ponto de vista obstétrico e endocrinológico.

8. O PARTO NA GRÁVIDA COM DIABETES GESTACIONAL OU COM DIABETES PRÉVIA

8.1. Vertente Endocrinológica

8.1.1 Diabetes Gestacional

Pontos chave:

- Toda a grávida com DG deve ter um plano de tratamento, com os objetivos glicémicos bem definidos;
- A insulina e/ou metformina devem ser suspensas no dia do parto e não ser retomadas posteriormente ao parto;
- Deve-se questionar o horário da última administração de insulina basal.

Alvos glicémicos:

O alvo da glicemia durante o trabalho de parto e parto situa-se entre 70-125 mg/dL (4,0-7 mmol/L).^(73, 179)

Protocolo:

A partir do momento em que a mulher está na fase ativa do trabalho de parto, deve iniciar-se a perfusão de NaCl com glicose 5% a 50 mL/h.⁽⁷³⁾

No Quadro XVI apresenta-se o protocolo de vigilância e terapêutica de grávidas com DG sob medidas não farmacológicas ou sob antidiabéticos orais. Neste caso, a vigilância das glicemias capilares deve ser feita de 4/4 horas.⁽¹⁸⁰⁾

Quadro XVI - Protocolo de vigilância e terapêutica de grávidas com diabetes gestacional sob medidas não farmacológicas ou sob antidiabéticos orais.

Vigilância das glicemias capilares 4/4 horas

Se glicemia capilar > 125 mg/dL: administrar 1 U por cada 50 mg/dL de glicemia, via SC, de análogo rápido de insulina (ou insulina humana curta em caso de indisponibilidade).

≤ 125 mg/dL – 0 U
126-175 mg/dL – 1 U
176-225mg/dL – 2 U
226-275 mg/dL – 3 U
> 275 mg/dL – 4 U

SC, subcutânea.

No Quadro XVII apresenta-se o protocolo de vigilância e terapêutica de grávidas com DG sob insulina. Neste caso, a vigilância deve ser horária. Se após a 1ª administração de insulina a glicemia ficar controlada poderá voltar à vigilância de 4 em 4 horas.

Após a dequitação, a terapêutica insulínica deve ser suspensa⁽¹⁷⁹⁾ e a monitorização das glicemias capilares deve ser realizada de 4/4 horas.

Após o início da alimentação oral, os soros devem ser suspensos. A vigilância das glicemias capilares deve ser realizada em jejum e pós-prandial (2 h):

- Se as glicemias se mantiverem normais, as medições de glicemia devem ser suspensas após as 24 horas.⁽¹⁷⁹⁾
- Se as glicemias em jejum >126 mg/dL e/ou pós-prandial > 200 mg/dL, deve-se contactar a equipa de diabética.

Quadro XVII - Protocolo de vigilância e terapêutica de grávidas com diabetes gestacional sob insulina.

Vigilância horária das glicemias capilares	
Se glicemia capilar > 125 mg/dL: administrar 1 U por cada 50 mg/dL, via SC, de análogo rápido de insulina (preferencialmente) ou insulina humana curta em alternativa.	
Avaliar glicemia capilar 1 hora depois	
↓	↓
Se glicemia capilar > 125 mg/dL	Se glicemia capilar ≤ 125 mg/dL
Iniciar perfusão de insulina (algoritmo da diabetes prévia)	Vigilância das glicemias capilares 4/4 horas, com administração de insulina SC (ver algoritmo anterior)

SC, subcutânea.

8.1.2. Diabetes Prévia

Pontos chave

- O parto deve ocorrer em centros com apoio perinatal;
- A euglicemia materna durante o parto é essencial para

prevenir hipoxemia e acidemia fetal, hipoglicemia neonatal e cetoacidose materna.⁽⁷³⁾

- As necessidades de insulina diminuem rapidamente na fase ativa do trabalho de parto;
- As necessidades de insulina diminuem drasticamente no pós-parto imediato;
- A DM1 exige a administração exógena de insulina, sem interrupção, para prevenir CAD;
- As grávidas com diabetes prévia medicadas com anti-diabéticos orais devem suspender a terapêutica no dia do parto.
- Se a grávida está controlada com insulina administrada por bomba perfusora subcutânea pode ser ponderada a sua manutenção durante o parto em centros familiarizados com esta técnica, e se esta for a vontade da mulher. No caso da grávida não ser capaz de gerir o dispositivo, ou se o controlo glicémico não for adequado, deve transitar-se para insulino-terapia em perfusão, conforme protocolo;⁽¹⁷⁹⁾
- Grávidas sob terapêutica com insulina degludec, no dia do parto, devem ficar apenas sob perfusão de NaCl 0,9% com glicose 5%, sem perfusão de insulina adicional. Deve-se avaliar a necessidade de perfusão de insulina em função da evolução da glicemia capilar.

Alvos Glicémicos

Durante o trabalho de parto deve manter-se um controlo metabólico otimizado. Os valores de glicemia capilar recomendados são 70-125 mg/dL (em alternativa: 90-145 mg/dL ou valores individualizados, se a grávida apresentar um controlo glicémico instável e/ou um risco aumentado de hipoglicemia).^(64, 73, 179)

Não existe evidência que suporte a utilização de MCG neste contexto. Deve recorrer-se sempre à medição de glicemia capilar para a tomada de decisões. A MCG pode ser mantida e utilizada, mas apenas como adjuvante.⁽¹⁷⁹⁾

Peri-parto de Grávidas com Diabetes Prévia Tratadas com Insulina

No Quadro XVIII apresenta-se o protocolo de vigilância e terapêutica de mulheres com diabetes prévia tratada com insulina.

As necessidades de insulina diminuem drasticamente após a expulsão da placenta. A dose de insulina administrada após o parto deve ser cuidadosamente programada pelo endocrinologista/diabetologista assistente de forma a minimizar ao máximo o risco de hipoglicemia materna (Ver Secção 10.1.).

A equipa de diabetes deve ser contactada após o parto

para programar a terapêutica para o domicílio. Na impossibilidade de avaliação pela equipa, considerar que as necessidades de insulina sofrem uma redução de cerca de 50% face às doses do 3º trimestre ou uma redução de 25% das doses usadas no final do 1º trimestre.⁽¹⁷⁹⁾

8.2. Vertente Obstétrica

8.2.1. Diabetes Gestacional

Do ponto de vista obstétrico, as questões mais relevantes dizem respeito ao momento e à via do parto.

8.2.1.1. Idade Gestacional no Parto

Os potenciais benefícios associados à indução do trabalho de parto incluem evitar a morte fetal tardia e as complicações relacionadas com o aumento excessivo do peso fetal como distócia de ombros e lesão do plexo braquial.

Os potenciais riscos associados à indução do trabalho de parto são: taquissístolia, prematuridade iatrogénica, induções falhadas, anomalias da duração do trabalho de parto e parto distócico.

Há poucos estudos randomizados e com desenho adequado que permitam a comparação entre indução eletiva e atitude expectante nas grávidas com DG.⁽¹⁸¹⁻¹⁸³⁾ A idade gestacional ideal para a programação do parto depende essencialmente do controlo metabólico materno e da estimativa ecográfica do peso fetal.^(16, 73, 158, 184-186) Como em todas as gestações, outros fatores a ter em consideração para a decisão de terminar a gravidez são: índice de Bishop, idade materna ≥ 40 anos, obesidade, antecedentes obstétricos e presença de outras comorbilidades.

Recomendações:

- Nas grávidas sem necessidade de terapêutica farmacológica, e sem alterações do crescimento fetal, a indução do trabalho de parto deve ocorrer às 40 semanas (40 + 0 – 40 + 6);^(73, 184, 185, 187, 188)
- Nas grávidas sob terapêutica farmacológica, com bom controlo metabólico e sem alterações do crescimento fetal, a indução do trabalho de parto deve ocorrer às 39 semanas (39 + 0 – 39 + 6).⁽¹⁸⁸⁾

A indução do trabalho de parto nestas circunstâncias não aumenta a taxa de cesarianas,^(183, 189) mas induções em idades gestacionais mais precoces poderão aumentar o risco de admissão do recém-nascido em unidade de cuidados intensivos.⁽¹⁸⁶⁾

Na presença de macrosomia fetal, pode ser considera-

Quadro XVIII - Protocolo de vigilância e terapêutica de mulheres com diabetes prévia tratada com insulina.

Antes do parto	Manter o esquema insulínico prescrito na consulta							
	Monitorizar a glicose antes, 1 h após as refeições e antes de deitar							
Fase ativa do TP/ jejum	Não administrar a insulina prescrita em ambulatório							
	Às 8h00 ou a partir do momento em que é admitida no serviço em TP, iniciar perfusão de NaCl 0,9% com glicose 5% a 50 mL/h ⁽⁷³⁾							
	Perfundir em seringa infusora 50 UI de insulina de ação curta (regular) em 50 cc de SF a um débito variável de acordo com a GC horária (exceto grávidas sob degludec).							
	Todas devem iniciar pelo algoritmo 1 e se as glicemias não estiverem controladas deve passar-se para o 2 e assim sucessivamente.							
		Algoritmos de perfusão U/h (mL/h)						
		1	2		3		4	
	GC (mg/dL)	Início	Quando não controladas com o algoritmo 1 ou necessidade de > 80 U/dia		Não controladas com o algoritmo 2		Personalizado	
	< 70	Suspender perfusão durante 20 minutos e tratar hipoglicemia						
	70-100	0.2	0.5		1.0			
	101-125	0.5	1.0		2.0			
126-155	1.0	1.5		3.0				
156-200	1.5	2.0		4.0				
201-250	2.0	2.5		5.0				
251-300	2.5	3.0		6.0				
301-360	3.0	4.0		7.0				
> 360	4.0	6.0		8.0				
Após o parto	Após a dequitadura, suspender a perfusão endovenosa de insulina, mantendo a perfusão de NaCl 0,9% com glicose a 5% a pelo menos 100 mL/h até iniciar alimentação oral. ⁽¹⁷⁹⁾							
	Administrar insulina regular via SC em função da glicemia capilar avaliada de 4-4 h, ou antes das refeições (pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e ceia), logo que inicie alimentação oral (ver algoritmo de correção abaixo). Se a glicemia capilar for >140 mg/dl em 2 determinações sucessivas, contactar o médico para introdução de insulina de base.							
	Algoritmo de Correção							
Glicemia capilar (mg/dL)	< 140	141-190	191-240	241-290	291-340	341-390	> 390	
Insulina SC (UI)	0	1	2	3	4	5	6	

GC, glicemia capilar; SC, subcutânea; SF, soro fisiológico; TP, trabalho de parto.

da a indução do trabalho de parto a partir das 38 + 0 semanas. ^(183, 190-193)

Nas grávidas com difícil controlo metabólico, alterações no crescimento fetal, alterações da quantidade de líquido amniótico, presença de outras complicações obstétricas, a decisão deverá ser individualizada, mas a gravidez não deve ultrapassar as 39 semanas e 6 dias. ^(16, 73, 158, 185, 187)

8.2.1.2. Via do Parto

A via vaginal é a preferencial. ^(16, 73, 158, 187)

Na decisão da via do parto devem ser considerados: paridade, obesidade, antecedentes de macrosomia, antecedentes de parto traumático, trabalho de parto espon-

tâneo ou induzido, controlo metabólico na gravidez, alterações do crescimento fetal e índice de Bishop.

Deverá ponderar-se a realização de cesariana eletiva na presença de fatores, como discrepância importante entre perímetro abdominal e perímetro cefálico (≥ 50 mm) ⁽¹⁶⁰⁾, perímetro abdominal superior ao percentil 95 ou estimativa ponderal fetal superior a 4500 g no termo ^(158, 184, 187). Nestes casos, se a grávida entrar em trabalho de parto espontâneo, o parto vaginal, incluindo o parto instrumentado, deve estar limitado às situações com boa progressão do 2º estágio do trabalho de parto ⁽¹⁸⁷⁾.

Realça-se que na estimativa ecográfica do peso fetal realizada por volta das 36 semanas, e utilizada para “prever” o peso aquando do parto, pode existir uma

margem de erro entre 10 e 15%.^(194, 195) O trabalho de parto, espontâneo ou induzido, deve evoluir sob monitorização fetal contínua.^(73, 158, 187)

Recomendações:

- Se estimativa ponderal fetal no parto < 4000 g: preferir parto vaginal;
- Se estimativa ponderal fetal no parto > 4500 g: parto por cesariana às 39 semanas;
- Se estimativa ponderal fetal no parto entre 4000-4500 g: discussão conjunta com grávida/casal, tendo em conta os fatores acima referidos, mas uma prova de trabalho de parto pode ser considerada;
- A existência de cesariana anterior não constitui contraindicação para parto por via vaginal.

8.2.2. Diabetes Prévia

A idade gestacional e via de parto devem basear-se numa abordagem individualizada e balanceando riscos e benefícios da indução do parto vs. atitude expectante tendo em consideração os seguintes fatores: presença de complicações associadas à diabetes (nefropatia, retinopatia ou outras), controlo metabólico, estimativa ponderal, características antropométricas fetais, volume de líquido amniótico e presença de comorbilidades associadas a desfechos perinatais adversos.^(4, 35, 196)

Os potenciais benefícios da indução do parto devem ser cuidadosamente balanceados com os riscos associados à prematuridade iatrogénica. Estas grávidas apresentam um risco de morte fetal tardia cerca de 5 vezes superior à restante população.^(197, 198)

Na presença de complicações deve ser considerado o internamento e a programação do parto.

8.2.2.1. Idade Gestacional do Parto

A altura ideal para o parto corresponde ao equilíbrio entre o risco de morte fetal e da prematuridade.⁽⁴⁾

As alterações endócrinas associadas à diabetes materna (hiperinsulinémia fetal) atrasam a maturidade pulmonar fetal, aumentando o risco de síndrome de dificuldade respiratória (doença da membrana hialina) em fetos com idade gestacional inferior a 39 semanas.⁽¹⁵⁸⁾

Recomendações:

- Em grávidas com bom controlo metabólico, sem macrossomia e sem doença vascular: o parto deve ser programado entre as 39 semanas e as 39 semanas e 6 dias (o prolongamento da gravidez não melhora os desfechos maternos ou neonatais);^(35, 158, 196, 199) Alguns

autores recomendam a indução do trabalho de parto entre as 38 semanas e as 38 semanas e 6 dias independentemente do controlo metabólico ou doença vascular.⁽³⁵⁾

- Em grávidas com mau controlo metabólico, doença vascular, nefropatia, morte fetal anterior ou outras complicações materno-fetais: está recomendada uma abordagem individualizada para o parto, não devendo este ultrapassar as 38 semanas e 6 dias, pelo risco de morte fetal;^(35, 158, 196, 199)
- A macrossomia fetal poderá constituir indicação para parto mais precoce embora não existam estudos científicos robustos que permitam definir a idade gestacional ideal;
- Não está recomendado aguardar pelo trabalho de parto espontâneo após as 40 semanas;⁽¹⁹⁹⁾
- Os fármacos utilizados para maturação cervical são seguros e podem ser utilizados em grávidas com diabetes.⁽²⁰⁰⁾

8.2.2.2. Via do Parto

Na ausência de contraindicações, o parto por via vaginal é preferível, uma vez que se associa a menor taxa de desfechos perinatais adversos quando comparado com o parto por cesariana.^(16, 158, 199, 201, 202)

A diabetes prévia não constitui, por si só, uma contraindicação ao parto vaginal após cesariana.⁽²⁰³⁾

A realização das cesarianas programadas no início da manhã (idealmente no 1º tempo operatório) facilita o controlo metabólico em parturientes em jejum.^(174, 199)

Recomendações:

- Se estimativa ponderal fetal < 4000 g: preferir parto vaginal;
- Se estimativa ponderal fetal > 4500 g: está indicado o parto por cesariana;
- Se estimativa ponderal fetal entre 4000-4500 g: discussão conjunta com grávida/casal mas uma prova de trabalho de parto pode ser considerada;
- Em grávidas com antecedentes de parto traumático (distócia de ombros, recém-nascido com paralisia do plexo braquial e/ou lesões maternas), o parto por cesariana está recomendado;⁽¹⁹⁹⁾
- Em grávidas com retinopatia proliferativa deve ser solicitado o parecer do oftalmologista;⁽²⁰⁴⁾
- O risco de distócia de ombros em grávidas com diabetes prévia é muito superior ao da restante população, devido ao maior peso e às características antropométricas destes recém-nascidos;^(158, 202) Nos casos de 2º estágio do trabalho de parto prolongado em fetos

com estimativa ponderal acima de 4000 g deve ser ponderada uma cesariana, em detrimento do uso de fórceps e ventosa, pelo risco de distócia de ombros. ⁽¹⁹⁹⁾

8.2.2.3. Outras Considerações

A maioria das Sociedades internacionais de ginecologia/obstetrícia não recomenda o uso de corticoterapia para aceleração da maturação pulmonar fetal após as 34 semanas. ⁽¹⁷⁴⁾

O trabalho de parto, espontâneo ou induzido, deve evoluir sob monitorização fetal contínua. ⁽¹⁹⁹⁾

Não existe contraindicação à realização de analgesia epidural ou anestesia geral em parturientes com diabetes. Deverá ser agendada consulta de anestesiologia no 3º trimestre. ⁽⁷³⁾

> 9. RECÉM-NASCIDO, FILHO DE MÃE COM DIABETES

No período da peri-conceção, a hiperglicemia materna aumenta o risco de aborto espontâneo, RCF, hipóxia intrauterina e de anomalias congénitas. ⁽²⁰⁵⁾ ⁽²⁰⁶⁾ O Quadro XIX sumariza algumas das malformações congénitas observadas em fetos de mães com hiperglicemia.

A hiperglicemia materna e consequentes hiperglicemia e hiperinsulinismo fetais associam-se também à maioria das complicações multissistémicas fetais e neonatais, com repercussões a longo prazo. ^(205, 207-209) De acordo com o conceito da "*fuel-mediated teratogenesis*", ^(205, 207) o aumento da glicose intracelular induz alterações metabólicas e epigenéticas, com perturbação dos processos de diferenciação e maturação celulares, com particular vulnerabilidade do sistema nervoso central e sistema cardiovascular. ^(205, 206, 208-210) Além da hiperglicemia, também o excesso de aminoácidos livres, ácidos gordos e micronutrientes parece intervir neste processo, ao induzir a produção fetal de insulina. ^(208, 209, 211) Os mecanismos de lesão relacionam-se ainda com os efeitos

diretos e indiretos da hipoxemia crónica, inflamação, stresse oxidativo, aporte nutricional excessivo e, simultaneamente, com as alterações funcionais e estruturais da placenta induzidas pelo desequilíbrio metabólico. ^(207, 212)

A Figura 1 esquematiza os principais eventos responsáveis pela morbilidade nos filhos de mães com diabetes na gestação e principais complicações neonatais associadas.

9.1. Complicações Neonatais da Hiperglicemia Materna e sua Abordagem

Além das malformações congénitas supracitadas, são várias as complicações fetais e neonatais associadas aos filhos de mães com diabetes:

- Hipoglicemia: a supressão do influxo de glicose transplacentar, a persistência de hiperinsulinismo por hiperplasia das células beta pancreáticas e a imaturidade do metabolismo hepático e dos mecanismos de contra-regulação, elevam o risco de hipoglicemia precoce. ^(209, 211, 213) Os sinais e sintomas de hipoglicemia (exemplo: trémulo, irritabilidade, cianose, episódios de apneia, taquipneia, choro débil ou gritado, letargia, dificuldades alimentares, hipotermia, convulsões, entre outros) não são específicos nem sensíveis nesta fase da vida, mesmo em situações de hipoglicemia grave. ⁽⁷³⁾ Se se verificar hipoglicemia persistente ou sintomática, estará indicado internamento em unidade de cuidados intensivos/intermédios e iniciar perfusão endovenosa de glicose. A persistência das manifestações clínicas supracitadas após atingimento da normoglicemia obriga à exclusão de diagnósticos diferenciais, nomeadamente de sépsis. ⁽²¹⁴⁾ Para efeitos práticos, e de acordo com o Consenso Nacional de hipoglicemia neonatal da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, serão considerados valores de glicemia baixos em recém-nascidos assintomáticos valores de glicemia < 40 mg/dL nas primeiras 4 horas de vida,

Quadro XIX - Anomalias congénitas nos filhos de mães diabéticas.

Sistema envolvido	Manifestações
Cardiovascular	Defeitos do septo ventricular e auricular, persistência de canal arterial, transposição de grandes vasos, coarctação da aorta, síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico, estenose pulmonar, ventrículo direito de dupla câmara de saída, atresia tricúspide, estenose pulmonar, artéria umbilical única
Sistema nervoso central	Defeitos do tubo neural, anencefalia, encefalocelo, holoprosencefalia, síndrome de regressão caudal, microcefalia
Gastrointestinal	Atrésia duodenal, ânus imperfurado, atresia anorretal, síndrome do cólon esquerdo hipoplásico, <i>situs inversus</i>
Geniturinário	Duplicação ureteral, agenesia renal, hidronefrose
Esquelético	Hemi-vértebra, fenda labiopalatina, contraturas em flexão dos membros

Adaptado de Riskin, et al. ²¹⁰.

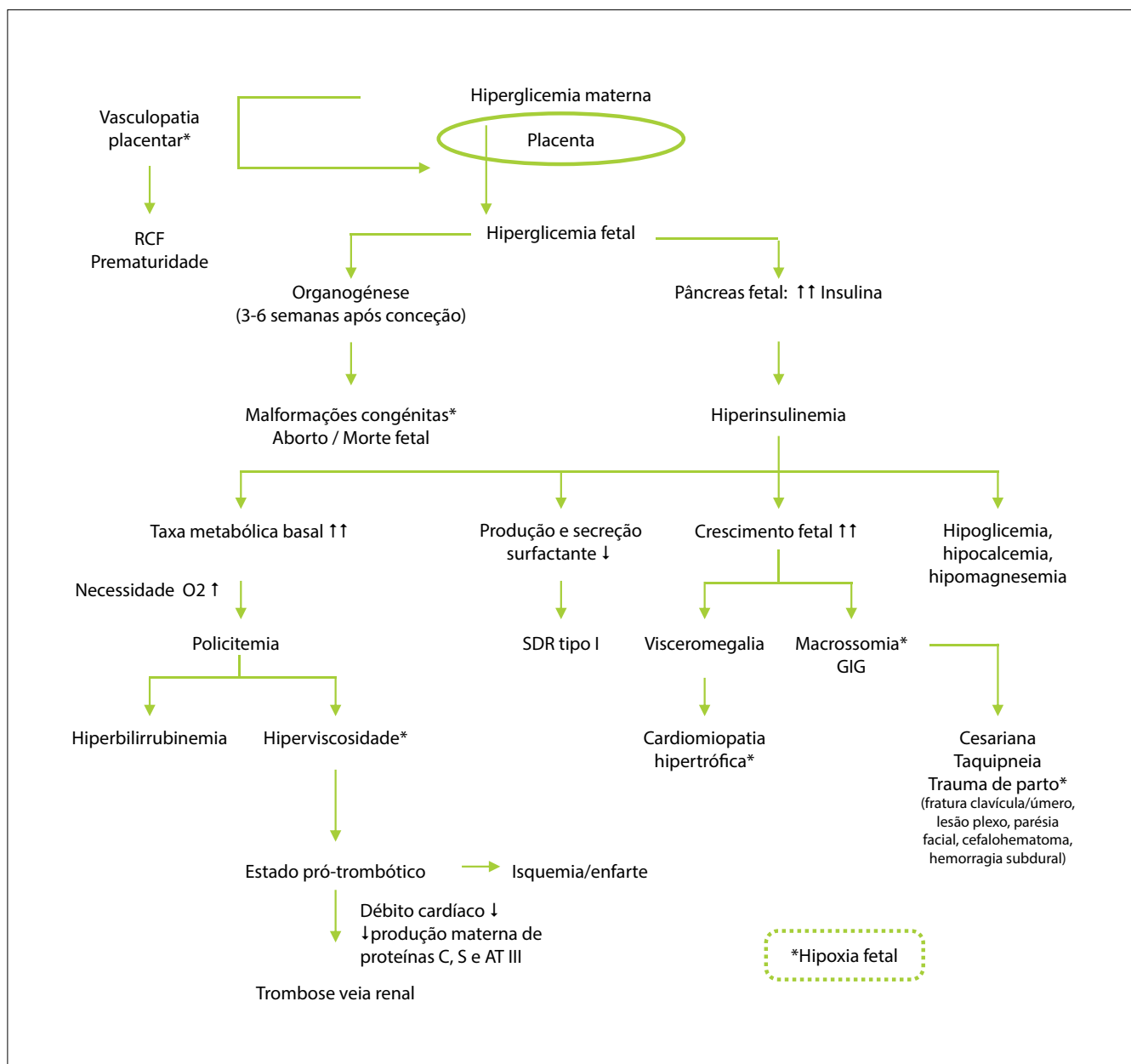


Figura 1 - Principais mecanismos e implicações fetais e neonatais da hiperglicemia materna na gestação.

GIG: grande para a idade gestacional; LIG: leve para a idade gestacional; RCF: restrição de crescimento fetal; SDR: síndrome de dificuldade respiratória.

< 45 mg/dL entre as 4 e as 24 horas de vida, < 50 mg/dL entre as 24 e as 48 horas de vida e < 60 mg/dL após as 48 horas de vida. No recém-nascido sintomático é considerada hipoglicemia um valor < 50 mg/dL até às 48 horas de vida e < 60 mg/dL após as 48 horas de vida;⁽²¹⁵⁾

- Hiperbilirrubinemia: prevalente nestes recém-nascidos, parece associar-se à policitemia, macrossomia, prematuridade e mau controlo metabólico materno.^(213, 216) Se o valor de bilirrubina transcutânea estiver aci-

ma da linha do gráfico de referência para a idade gestacional e tempo de vida, então o doseamento sérico deverá ser realizado e fototerapia instituída em conformidade;^(210, 217)

- Policitemia: nível de hematócrito ou hemoglobina acima do limite superior da normalidade (> 2 desvios-padrão) para a idade gestacional e pós-natal. Nestes recém-nascidos devem ser vigiados sintomas neurológicos e cardiovasculares. As intervenções destinadas à redução do hematócrito incluem hidratação endo-

- venosa e exsanguinotransusão parcial e são geralmente reservadas aos recém-nascidos sintomáticos e/ou gravemente policitêmicos;^(210, 217)
- Síndrome de dificuldade respiratória tipo I e taquipneia transitória do recém-nascido: tratamento individualizado, com necessidade frequente de internamento em unidade de cuidados intensivos/intermédios;
 - Cardiomiopatia hipertrófica: o espessamento preferencial do septo interventricular constitui um dos melhores marcadores do desequilíbrio metabólico na gestação.^(213, 214) Habitualmente, a cardiomiopatia hipertrófica não causa sintomatologia, mas alguns recém-nascidos podem desenvolver dificuldade respiratória e insuficiência cardíaca. A hipertrofia ventricular esquerda resolve com a normalização da concentração plasmática de insulina. Os recém-nascidos sintomáticos recuperam tipicamente após 2 a 3 semanas de tratamento de suporte e as alterações ecocardiográficas em 6 a 12 meses. Os recém-nascidos com sinais ecocardiográficos prévios de cardiomiopatia deverão ser avaliados e seguidos por cardiologia pediátrica;
 - Lesões associadas ao parto: avaliação caso-a-caso e referência, se necessário, a outras especialidades (medicina física e reabilitação, neurocirurgia, neuro-pediatria).

Apesar de todas as potenciais complicações supracitadas, com uma conduta obstétrica e neonatal adequadas, a maioria destes recém-nascidos tem um percurso perinatal favorável.^(218, 219)

O prognóstico perinatal é influenciado pelo tipo de diabetes, precocidade do diagnóstico e controlo metabólico.^(66, 207, 210, 213, 220)

9.2. Recomendações no Período Neonatal

A abordagem do recém-nascido filho de mãe com diabetes centra-se na antecipação e tratamento das complicações associadas à hiperglicemia materna. O risco de complicações depende da idade gestacional, do peso ao nascer e do controlo metabólico materno.⁽²¹⁰⁾

- Cuidados na sala de partos
 - Parto em meio hospitalar com apoio de pediatra/neonatologista disponível 24 horas;
 - Antecipar a necessidade de reanimação neonatal;
 - Exame físico para identificação de anomalias congénitas e/ou lesões traumáticas;^(73, 210)
 - Alojamento conjunto com a mãe, exceto se complicações ou sinais clínicos que impliquem a necessidade de admissão em cuidados intensivos/intermédios.^(73, 210, 221)

- Alojamento em cuidados normais
 - Rastreios neonatais de rotina;
 - Vigilância de sinais clínicos de hipoglicemia;
 - Monitorização da glicemia capilar entre a 1ª e a 2ª hora de vida; após a 2ª hora de vida de acordo com o risco individual e recomendações nacionais;
 - Avaliação laboratorial individualizada;
 - ECG/ecocardiograma se indicado.

> 10. VIGILÂNCIA PÓS-PARTO

10.1. Vertente Endocrinológica

10.1.1. Diabetes Gestacional

Após a dequitação, a terapêutica insulínica deve ser suspensa⁽²²²⁾ e a monitorização das glicemias capilares deve ser realizada de 4/4 horas até ao início da alimentação oral. A partir desta altura, as glicemias capilares devem ser vigiadas em jejum e pós-prandiais (2 h) durante 24 horas:

- Se as glicemias estiverem normais, suspendem-se novas medições. Na alta da maternidade, a mulher deverá ser orientada para a realização da PTGO de reclassificação, realizada de acordo com os critérios da OMS (ver Anexo II);
- Se glicemias em jejum ≥ 126 mg/dL e/ou pós-prandial ≥ 200 mg/dL, a equipa de diabetologia deve ser contactada.

10.1.2. Diabetes Prévia

As necessidades de insulina diminuem drasticamente após a expulsão da placenta. A dose de insulina administrada após o parto deve ser cuidadosamente programada pelo endocrinologista/diabetologista assistente de forma a minimizar ao máximo o risco de hipoglicemia materna.^(65, 223)

Deve ser alterado o objetivo glicémico para 108-180 mg/dL (6-10 mmol/L) no período pós-parto em mulheres tratadas com insulina.⁽²²²⁾

A mulher com DM1 tem um risco aumentado de hipoglicemia severa, principalmente quando amamenta, pelo que deve fazer refeição/snack adicional com hidratos de carbono. Assim, nestas mulheres deve ser estimulada uma alimentação saudável, polifracionada, com aumento ingestão de hidratos de carbono.

Se a grávida estiver sob terapêutica com PSCI devem ser confirmadas as alterações da programação para o período pós-parto, conforme proposto antecipadamente por endocrinologista/diabetologista assistente. Se o PSCI ti-

ver sido desconectado durante o parto, deve ser reconectado quando a mulher estiver em condições de o manusear e 1 h antes de suspender a perfusão endovenosa de insulina.⁽²²⁴⁾

Se não tiver sido instituído um esquema insulínico pela equipa, propõe-se o retorno à dose de insulina prévia à gravidez ou à redução para 50% da dose de insulina usada no fim da gravidez (36 semanas). Os bólus de insulina ou a relação insulina/hidratos de carbono e fator de sensibilidade à insulina devem ser também ajustados.

Mulheres com DM1 devem fazer rastreio de tiroidite pós-parto com doseamento da hormona tiroestimulante (TSH), 3 e 6 meses após o parto.⁽¹⁸⁾

Mulheres com DM2 que estejam a amamentar podem tomar metformina. No entanto, outras terapêuticas orais hipoglicemiantes ou injetáveis não insulínicas devem ser evitadas.⁽²²³⁾

Durante a amamentação devem ser evitadas terapêuticas para as complicações da DM que foram suspensas no período de preconceção e gravidez.

10.2. Vertente Obstétrica

A vigilância no puerpério imediato é semelhante à da puérpera sem hiperglicemia durante a gravidez, tendo como objetivo a deteção e tratamento precoces de prováveis complicações, como a hemorragia pós-parto secundária, a atonia uterina e a infeção.⁽⁴⁾

Durante o período de internamento, os profissionais de saúde devem promover a adoção de estilos de vida saudáveis, incentivar a amamentação precoce^(16, 187) que, para além dos benefícios gerais conhecidos, está associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento futuro de diabetes, e informar sobre os métodos contraceptivos mais adequados. O progestativo isolado não está contraindicado nas mulheres com hiperglicemia na gravidez.^(31, 32, 34)

A depressão pós-parto parece ser mais frequente nas mulheres com hiperglicemia na gravidez, pelo que se deve ter especial atenção a esta situação.^(225, 226)

> 11. IMPLICAÇÕES FUTURAS

11.1. Para a Mãe com Diabetes Gestacional

Todas as mulheres com o diagnóstico de DG deverão ser submetidas a uma PTGO com 75 g de glicose, idealmente nas 6 a 8 semanas após o parto, como forma de reclassificação, de acordo com os critérios da OMS (ver Anexo II).

A DG tem sido tradicionalmente interpretada como

uma complicação médica da gravidez. No entanto, à luz do conhecimento atual, é urgente mudar este paradigma reconhecendo a DG como uma condição de risco cardiometabólico da mulher que se manifesta pela primeira vez na gravidez e que traz implicações para toda a vida.⁽²²⁷⁾ Assim, a gravidez pode ser vista como um teste de stress que revela uma suscetibilidade pré-existente para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas, permitindo identificar as mulheres de elevado risco vascular.⁽²²⁸⁾ Com este pressuposto, devemos deixar de nos focar exclusivamente nos resultados imediatos da gravidez, mas considerar também as implicações a longo prazo, para além da gravidez, quer para a mãe quer para o filho.⁽²²⁷⁾ Embora o objetivo final do rastreio seja reduzir os riscos obstétricos/neonatais, a perceção do risco metabólico e vascular da mulher a longo prazo oferece uma oportunidade única para a promoção e educação em saúde e cuidados preventivos.

A maioria das mulheres com DG retomam a normoglicemia após o parto. No entanto, têm um elevado risco de recorrência da DG, de desenvolver pré-diabetes, DM2, síndrome metabólica, disfunção renal, doença hepática e doenças cardiovasculares no futuro.^(107, 227, 228)

Após uma gravidez com DG o risco desta complicação numa gravidez subsequente ultrapassa os 40% (*versus* 4% na ausência de DG prévia).^(107, 229) Assim, uma gravidez futura deve ser planeada, antes da suspensão da contraceção. A deteção precoce de pré-diabetes ou DM2 no momento da preconceção, facilita a adesão a mudanças no estilo de vida e melhora os resultados de uma gravidez subsequente. Será desejável efetuar o rastreio de disglícemia nesta fase, através da glicemia em jejum, A1c ou PTGO antes da nova conceção.^(16, 230)

As mulheres com diagnóstico de DG têm um risco 7 a 10 vezes superior de desenvolver DM2 quando comparado com as mulheres sem este diagnóstico. No entanto, a incidência de DM2 é muito variável na literatura pois, para além da heterogeneidade no rastreio, diagnóstico e reclassificação da DG, o risco depende de fatores ambientais, genéticos e estilos de vida.^(16, 73, 230) Mulheres com excesso de peso/obesidade *ad initium* ou com um ganho ponderal excessivo mantido no período pós-gestacional, HTA e/ou história familiar de DM têm um risco mais elevado de desenvolver DM2.⁽²³⁰⁾ O fator de risco com maior impacto parece ser a obesidade: 50-75% das mulheres com DG e IMC > 30 kg/m² desenvolvem DM2 *versus* 25% das mulheres com DG que atingem IMC normal após o parto.⁽¹⁰⁷⁾

As mulheres com diagnóstico de DG têm também uma maior prevalência de fatores de risco cardiometabólico, incluindo dislipidemia, HTA, sobrepeso/obesidade e

síndrome metabólica e um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares (doença cardíaca isquêmica fatal e não fatal e eventos cerebrovasculares) e insuficiência cardíaca, numa idade mais jovem.⁽²³¹⁾ O risco de desenvolver doença cardiovascular parece ser independente do desenvolvimento de DM2 pelo que, mesmo na ausência de alterações na prova de reclassificação, dever-se-á discutir comportamentos de estilo de vida saudável com todas as mulheres, com o objetivo de intervir precocemente nos fatores de risco e modificar os mesmos.^(227, 231, 232)

A manutenção de um peso saudável, a prática de exercício físico regular, a adoção de um plano alimentar equilibrado e a amamentação, reduzem o risco de progressão para DM2.⁽²³²⁾

Relativamente à prova de reclassificação no pós-parto, de acordo com os dados nacionais dos últimos 18 anos, cerca de 9% das grávidas apresentaram alterações: 7% apresentaram diminuição da tolerância à glicose, 1% alteração da glicemia em jejum e 1% apresentava critérios de DM.⁽²³³⁾

Nas mulheres reclassificadas com diagnóstico de diabetes, é importante definir o tipo de diabetes com base em dados da história clínica, exame objetivo e dados laboratoriais (sem esquecer a possibilidade de diabetes monogénica). O diagnóstico de diabetes implica o rastreio das complicações microvasculares, a adoção de terapêutica não farmacológica e farmacológica e seguimento a longo prazo de acordo com as recomendações habituais.⁽⁶⁵⁾ É fundamental fornecer aconselhamento acerca de uma futura gravidez e importância de um bom controlo glicémico antes da conceção.

Nas mulheres com pré-diabetes na reclassificação e excesso de peso ou obesidade recomenda-se, além das medidas de estilo de vida, ponderar a introdução de metformina.^(65, 227)

Nas mulheres com reclassificação normal o acompanhamento médico a longo prazo é essencial. A reavaliação do estado glicémico deve ser realizada no mínimo a cada 3 anos, podendo ser mais frequente em mulheres que pretendem engravidar ou que apresentem simultaneamente outros fatores de risco para a DM (história familiar de DM, obesidade e necessidade de farmacoterapia durante a gravidez). O rastreio pode ser feito através da A1c anual, glicemia em jejum anual ou PTGO de 3 em 3 anos.⁽⁶⁵⁾

11.2. Para a Mãe com Diabetes Diagnosticada na Gravidez

Nas mulheres com diabetes na gravidez é essencial con-

firmar o diagnóstico e classificar ou definir o tipo de diabetes após o parto. Assim, deve-se ponderar, além da glicemia em jejum e A1c, a realização de PTGO caso haja dúvida no diagnóstico.

A longo prazo, os pressupostos cardiometabólicos referidos anteriormente para a DG são igualmente válidos ou até mais prementes para a diabetes diagnosticada na gravidez, onde os níveis de glicemia são tendencialmente mais elevados.

Alguns autores recomendam a realização de PTGO às 6-8 semanas após o parto, tal como nas mulheres com DG.⁽²³⁴⁾ No entanto, estas recomendações foram desenvolvidas com base em estudos de pequenas dimensões e mostram resultados divergentes (diagnóstico de diabetes entre 21% e 73%).^(235, 236) Quanto mais precoce o diagnóstico deste subtipo de hiperglicemia, designadamente quando este é efetuado no 1º trimestre, maior o risco de persistir no pós-parto, refletindo provavelmente uma diabetes pré-existente não diagnosticada.⁽²³⁴⁾ Embora a persistência de diabetes após o parto seja superior nas mulheres com este diagnóstico em comparação com mulheres com DG, é notório que a diabetes não persiste em todas as mulheres após o parto.⁽²³⁴⁾ A confirmação do diagnóstico vai, assim, permitir estratificar melhor o risco destas mulheres.

É imperativa a adoção de estilos de vida saudáveis, que passam por um adequado plano alimentar e de exercício físico com vista à normalização ponderal e controlo de todos os fatores de risco vascular.⁽²³⁴⁾ Deve ser evitado o uso de fármacos com possível efeito hiperglicemiante.

11.3. Para a Mãe com Diabetes Prévia à Gravidez

Para a mulher com diabetes prévia a gravidez pode condicionar o agravamento de complicações já referidas, pelo que o plano de vigilância deve ser adequado de forma individualizada.⁽¹⁶⁾

11.4. Para o Filho

Para além das complicações fetais e perinatais, os filhos de mães com diabetes têm um risco significativo de complicações a longo prazo, particularmente metabólicas, cardiovasculares e neurocognitivas. A patogénese dessas complicações não está totalmente esclarecida, mas vários mecanismos têm sido propostos.⁽²³⁷⁾ Entre estes, destaca-se a hiperglicemia e o hiperinsulinismo, com consequente reprogramação estrutural e funcional das células beta pancreáticas e de outras vias metabólicas (ex.: alterações da lipogénese e desenvolvimento do tecido adiposo) e hormonais (ex.: leptina,

Quadro XX - Complicações futuras nos filhos de mães com diabetes na gravidez.

Complicações		
Metabólicas	Cardiovasculares	Neurocognitivas
DM2		Alterações cognitivas e motoras
DG		Perturbações do espectro do autismo
Dislipidemia	Hipertensão arterial	Défice de atenção e hiperatividade
Síndrome metabólica Obesidade		Dificuldades específicas de aprendizagem

DG, diabetes gestacional; DM2, diabetes mellitus tipo 2.

fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 [IGF-1]), bem como a hipóxia fetal.^(66, 211, 213) A associação com fatores de suscetibilidade genética e a exposição ambiental determinam a magnitude da repercussão a longo prazo.^(66, 207, 211, 212)

As complicações futuras mais comumente associada aos filhos de mães com diabetes na gestação encontra-se sintetizada no Quadro XX. Estas incluem:

- Complicações metabólicas/crescimento: a exposição intrauterina à hiperglicemia associa-se não só ao risco aumentado de macrosomia, mas também de excesso ponderal desde a infância até ao adulto jovem. Por outro lado, o anormal ambiente metabólico intrauterino está associado a um aumento do risco de insulinoresistência e de síndrome metabólica na adolescência, que parece ser independente do peso ao nascer, do controlo da DG e do IMC materno.⁽²³⁸⁾ Por fim, a diminuição da tolerância à glicose nas crianças e adolescentes e a DG e DM2 nos adultos descendentes de mães com DG são frequentes e geram um risco multigeracional desta patologia.^(231, 238-240)
- Complicações cardiovasculares e renais: a hiperglicemia materna altera a angiogénese através da redução da proliferação e aumento da apoptose das células endoteliais e da desregulação do fator VEGF.⁽²¹³⁾ O espessamento da parede miocárdica e as alterações da função ventricular esquerda em recém-nascidos filhos de mães com diabetes assim como as alterações ao nível do fluxo das válvulas tricúspide e pulmonar apontam para impacto na função ventricular direita.⁽²⁴¹⁾ A fisiologia miocárdica alterada nos recém-nascidos pode persistir, aumentando o risco de HTA no futuro.⁽²⁴¹⁻²⁴⁴⁾ Por outro lado, a exposição fetal a elevadas concentrações de glicose no sangue materno associa-se à diminuição do número de nefrónios assim como a um aumento da excreção urinária de albumina nos filhos de mães com diabetes.^(213, 217)
- Complicações no neurodesenvolvimento: a exposição

intrauterina à hiperglicemia materna tem sido associada a múltiplas perturbações do neurodesenvolvimento, estando descritas alterações motoras e cognitivas, dificuldades de aprendizagem, perturbações do espectro do autismo e perturbação de hiperatividade e défice de atenção.⁽²⁴⁵⁻²⁴⁸⁾ Como possíveis mecanismos subjacentes têm sido propostos a neuroinflamação, défice de ferro, alterações epigenéticas, alterações do metabolismo dos lípidos e alterações estruturais do sistema nervoso central. O controlo da hiperglicemia materna parece primordial na redução das referidas complicações.⁽²⁴⁵⁾

> 12. NOTAS FINAIS

Este trabalho resultou da discussão exaustiva e multidisciplinar entre profissionais de saúde com experiência na área da diabetes e gravidez. Procurou-se chegar a um consenso que possa contribuir para a uniformização do diagnóstico, vigilância e terapêutica da grávida com diabetes. Estamos conscientes de que alguns tópicos nesta área continuam controversos. <

Agradecimentos/Acknowledgments:

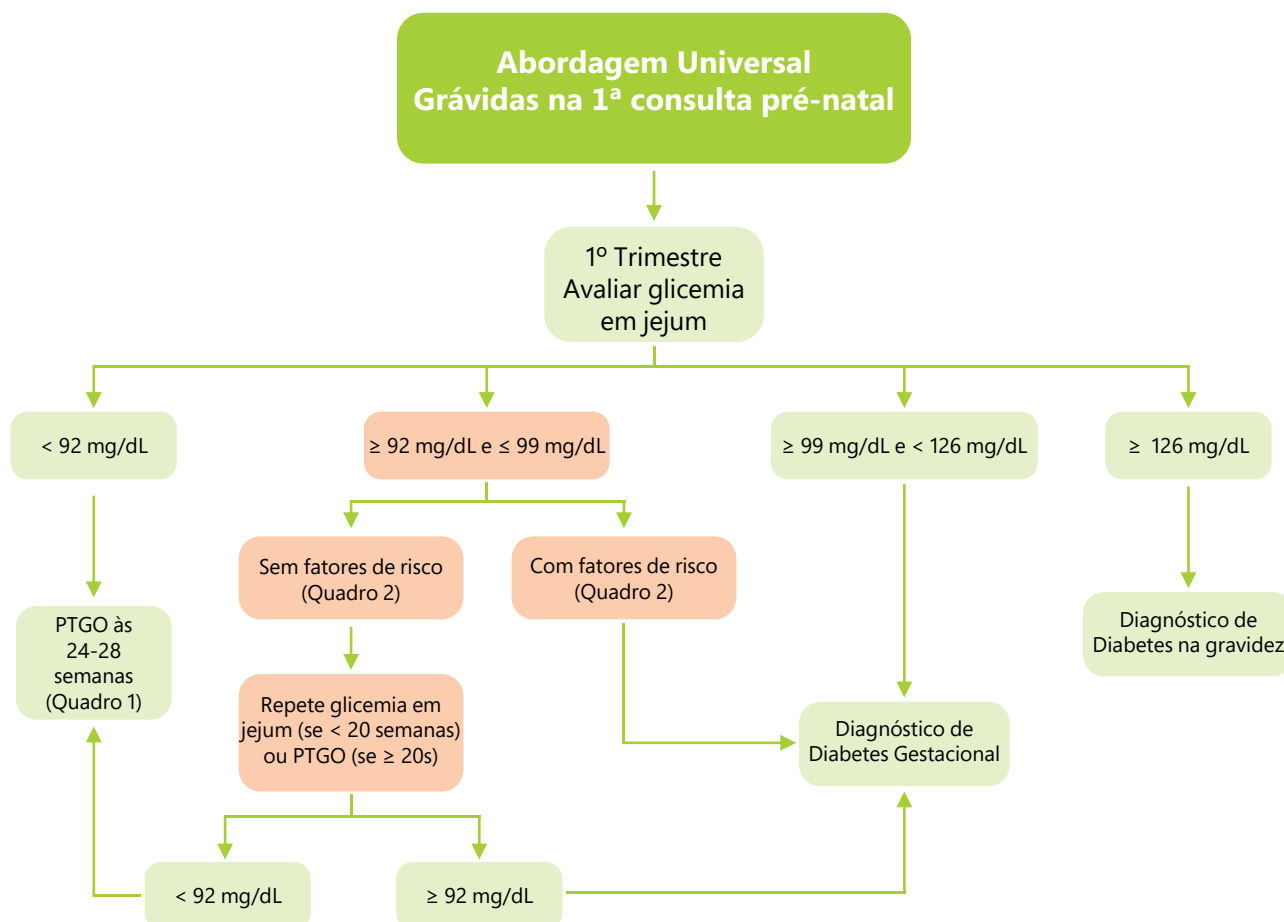
Agradece-se a todos os colegas que se disponibilizaram para colaborar na atualização do nosso Consenso e, em particular à Sociedade Portuguesa de Diabetologia que viabilizou todas as reuniões necessárias para a realização deste trabalho./We thank all colleagues who made themselves available to collaborate in updating our Consensus and, in particular, the Portuguese Society of Diabetology, which made possible all the meetings necessary for the completion of this work.

Conflitos de Interesses e Patrocínios/Conflicts of Interests and Sponsorships:

Todos os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses e de patrocínios./All the authors declare no conflicts of interests or sponsorships.

ANEXO I

ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL



Abordagem à glicemia plasmática na primeira visita pré-natal. A laranja estão assinaladas as atitudes diferentes face ao consenso anteriormente publicado.
PTGO – prova de tolerância à glicose oral.

ANEXO II

PROVA DE TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL FORA DA GRAVIDEZ

Procedimento e Interpretação ⁽²⁴⁹⁾

A prova deve ser realizada de manhã após pelo menos 3 dias de regime alimentar normal (150 g de hidratos de carbono/dia) e atividade física regular. A prova deve ser precedida de um jejum de 8 a 14 horas, durante a qual é permitida ingestão de água. Não é permitido fumar durante a prova. Devem ser registadas informações sobre fatores que influenciem a interpretação de resultados (por ex.: medicação, inatividade, infeção, aleitamento durante a prova, etc.). Após a colheita de sangue em jejum, o indivíduo deve beber um soluto que contenha 75 g de glicose em 250 a 300 mL de água no decurso de 5 minutos. A segunda colheita de sangue deve ser realizada 2 horas após o início da ingestão do soluto glicosado.

Concentração de glicose (mg/dL) no plasma venoso	Classificação
Jejum < 110 e 2 h após a ingestão do soluto glicosado < 140	Normal
Jejum ≥ 126 ou 2 h após a ingestão do soluto glicosado ≥ 200	Diabetes <i>mellitus</i>
Jejum < 126 e 2 h após a ingestão do soluto glicosado ≥ 140 e ≤ 200	Diminuição da tolerância à glicose
Jejum ≥ 110 e < 126	Alteração da glicemia em jejum

BIBLIOGRAFIA

1. Relatório de consenso diabetes e gravidez. In: Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, editor. 1996.
2. Relatório de consenso diabetes e gravidez. In: Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, em colaboração com Sociedade Portuguesa Diabetologia, et al., editors. 2nd edition; 1999.
3. Sá Couto A, Mendes AI, Andrade AM, Pona AP, Magalhães Â, Lobo A, et al. Relatório de consenso diabetes e gravidez. In: D. e. M. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Sociedade Portuguesa Diabetologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina materno-fetal e Seção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, editors. Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2011.
4. Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), com a colaboração de Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal (SPOMMF), Sociedade Portuguesa de Neonatologia (SPN), Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF), Programa Nacional da Diabetes da Direção Geral de Saúde (DGS), Divisão da Saúde Sexual e Reprodutiva da DGS. Coordenadores: Maria do Céu Almeida, Jorge Soares e Luísa Ruas. Comissão redatorial: Maria do Céu Almeida, Jorge Soares, Lisa Vicente, Sandra Paiva, Luísa Ruas. Consenso "Diabetes Gestacional": Atualização 2017. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2017; 12: 24-38. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/rpd-marco-2017/>
5. Direção-Geral da Saúde (DGS). Norma DGS 007/2011 - Diagnóstico e conduta na diabetes gestacional. Lisboa, Portugal: DGS, 2011. Available from: <https://nocs.pt/diabetes-gestacional/>
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt ML. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar; 33(3): 676-82. doi: 10.2337/dc09-1848.
7. World Health Organization (WHO). Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy; WHO; 2013. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-MND-13.2>
8. Raets L, Beunen K, Benhalima K. Screening for Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: What Is the Evidence? *J Clin Med*. 2021 Mar 18; 10(6): 1257. doi: 10.3390/jcm10061257.
9. Powe CE. One Step Closer to a Definition of Early Gestational Diabetes Mellitus: Secondary Analyses From the Treatment of Booking Gestational Diabetes Mellitus (TOBOGM) Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2024 Dec 1; 47(12): 2076-2078. doi: 10.2337/dci24-0059.
10. Kapur A, McIntyre HD, Divakar H, Di Renzo GC, Kihara AB, McAuliffe F, et al. FIGO Working Group on Hyperglycemia in Pregnancy. Towards a global consensus on GDM diagnosis: Light at the end of the tunnel? *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jun; 149(3): 257-261. doi: 10.1002/ijgo.13149.
11. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Aug 6; 16(8): e1002848. doi: 10.1371/journal.pmed.1002848.
12. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 Apr 13; 6(1): e000456. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000456.
13. Benhalima K, Mathieu C, Napoli A, Kudva YC, Cypryk K, Hammond P, et al. Safe Options for the Treatment of Mothers and Babies with Pregestational Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2025 Feb; 27(2): 91-92. doi: 10.1089/dia.2024.0499.
14. Benhalima K, Yamamoto JM. Use of continuous glucose monitoring and hybrid closed-loop therapy in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Dec; 26 Suppl 7: 74-91. doi: 10.1111/dom.15999.
15. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May 8; 358(19): 1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
16. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct; 131 Suppl 3: S173-211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3
17. International Diabetes Federation. IDF GDM Model of Care: Implementation Protocol. Guidelines for Healthcare Professionals. IDF; 2015. Available from: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-47.pdf>
18. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yegorov Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov; 98(11): 4227-49. doi: 10.1210/jc.2013-2465. Update in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1; 103(11): 4042. doi: 10.1210/jc.2018-01939. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan; 101(1): 343. doi: 10.1210/jc.2015-4107. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18; 107(9): e3972. doi: 10.1210/clinem/dgac308.
19. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek

- MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8; 388(23): 2132-2144. doi: 10.1056/NEJMoa2214956.
20. Wang C, Wei Y, Yang Y, Su R, Song G, Kong L, Yang H. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first trimester for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Apr; 174: 108736. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108736.
 21. Haque MM, Tannous WK, Herman WH, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Enticott J, Cheung NW, Hibbert E, Nolan CJ, Peek MJ, Wong VW, Flack JR, Mclean M, Sweeting A, Gianatti E, Kautzky-Willer A, Jürgen Harreiter, Mohan V, Backman H, Simmons D; TOBOGM Consortium. Cost-effectiveness of diagnosis and treatment of early gestational diabetes mellitus: economic evaluation of the TOBOGM study, an international multicenter randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2024 Apr 24; 71:102610. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102610.
 22. Grupo de Estudo de Endocrinologia e Gravidez da SPEDM. Consenso sobre Cirurgia Bariátrica e Gravidez. SPEDM: Available from: https://www.spedm.pt/uploads/media/Consenso_Cirurgia_Bariatrica_e_Gravidez.pdf.
 23. Cosson E, Pigeire M, Ritz P. Diagnosis and management of patients with significantly abnormal glycaemic profiles during pregnancy after bariatric surgery: PRESAGE (Pregnancy with significantly abnormal glycaemic exposure - bariatric patients). *Diabetes Metab*. 2018 Sep; 44(4): 376-379. doi: 10.1016/j.diabet.2017.08.001.
 24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1): S1-S5. doi: 10.2337/dc25-SINT.
 25. Van Cauwenberghe J, Enzlin P, Nefs G, Ruige J, Hendrieckx C, De Block C, Pouwer F. Prevalence of and risk factors for sexual dysfunctions in adults with type 1 or type 2 diabetes: Results from Diabetes MILES - Flanders. *Diabet Med*. 2022 Jan; 39(1): e14676. doi: 10.1111/dme.14676.
 26. Di Stasi V, Maseroli E, Vignozzi L. Female Sexual Dysfunction in Diabetes: Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Curr Diabetes Rev*. 2022; 18(1): e171121198002. doi: 10.2174/157339981866621117123802.
 27. Both S, Ter Kuile M, Enzlin P, Dekkers O, van Dijk M, Weijenberg P. Sexual Response in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: A Controlled Laboratory Study Measuring Vaginal Blood Flow and Subjective Sexual Arousal. *Arch Sex Behav*. 2015 Aug; 44(6): 1573-87. doi: 10.1007/s10508-015-0545-x.
 28. Giral di A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res*. 2010 Mar; 47(2): 199-211. doi: 10.1080/00224491003632834.
 29. Peixoto MM, Lopes J, Rodrigues AL. Quality of Life, Sexual Functioning and Chronic Disease: A Comparative Study with Portuguese Women without Chronic Disease, and Women with Diabetes Type 1 and 2, and Arterial Hypertension. *Int J Sex Health*. 2021 Dec 15; 34(2): 209-220. doi: 10.1080/19317611.2021.2015038.
 30. Hendrieckx C, Halliday JA, Russell-Green S, Cohen N, Colman PG, Jenkins A, et al. Adults With Diabetes Distress Often Want to Talk With Their Health Professionals About It: Findings From an Audit of 4 Australian Specialist Diabetes Clinics. *Can J Diabetes*. 2020 Aug; 44(6): 473-480. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.02.004.
 31. Pacheco A, Costa AR, Lanhoso A, Santos ATA, Rodrigues C, Rebelo C, et al. Consenso sobre contraceção. In: Sociedade Portuguesa da Contraceção (SPDC), Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG), Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (SPMR), editors. Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2020.
 32. World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition: World Health Organization; 2015.
 33. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive use (UKMEC 2016 amended september 2019). UK: FSRH; 2019: 175.
 34. Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, Kortsmit K, Brittain AW, Snyder EM, Cohen MA, Zapata LB, Whiteman MK; Contributors. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Rep*. 2024 Aug 8; 73(4): 1-126. doi: 10.15585/mmwr.rr7304a1.
 35. Wyckoff JA, Lapolla A, Asias-Dinh BD, Barbour LA, Brown FM, Catalano PM, Corcoy R, Di Renzo GC, Drobycki N, Kautzky-Willer A, Murad MH, Stephenson-Gray M, Tabák AG, Weatherup E, Zera C, Singh-Ospina N. Preexisting Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society and European Society of Endocrinology Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Aug 7; 110(9): 2405-2452. doi: 10.1210/clinem/dgaf288. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Oct 16; 110(11): e3932. doi: 10.1210/clinem/dgaf494.
 36. Rönö K, Masalin S, Kautiainen H, Gissler M, Eriksson JG, Laine MK. The impact of educational attainment on the occurrence of gestational diabetes mellitus in two successive pregnancies of Finnish primiparous women: a population-based cohort study. *Acta Diabetol*. 2020 Sep; 57(9): 1035-1042. doi: 10.1007/s00592-020-01517-5.
 37. Wong VW, Chong S, Chenn R, Jalaludin B. Factors predicting recurrence of gestational diabetes in a high-risk multi-ethnic population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Dec; 59(6): 831-836. doi: 10.1111/ajo.12973.
 38. Bernstein J, Lee-Parritz A, Quinn E, Ameli O, Craig M, Heeren T, et al. After Gestational Diabetes: Impact of Pregnancy Interval on Recurrence and Type 2 Diabetes. *Biores Open Access*. 2019 Mar 25; 8(1): 59-64. doi: 10.1089/biores.2018.0043.

39. Mussa J, Rahme E, Dahhou M, Nakhla M, Dasgupta K. Incident Diabetes in Women With Patterns of Gestational Diabetes Occurrences Across 2 Pregnancies. *JAMA Netw Open*. 2024 May 1; 7(5): e2410279. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10279.
40. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 May 13; 369:m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361.
41. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, Jolly M, Valabhji J, Scott EM, Knighton P, Young B, Lewis-Barned N; National Pregnancy in Diabetes (NPID) advisory group. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar; 9(3): 153-164. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X.
42. Yu L, Zeng XL, Cheng ML, Yang GZ, Wang B, Xiao ZW, et al. Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes. *Oncotarget*. 2017 May 11; 8(37): 61048-61056. doi: 10.18632/oncotarget.17824.
43. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*. 2014 Feb; 57(2): 285-94. doi: 10.1007/s00125-013-3108-5.
44. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jun; 32(6): 1046-8. doi: 10.2337/dc08-2061.
45. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019 May 14; 321(18): 1811-1819. doi: 10.1001/jama.2019.4981.
46. O'Donnell E, Bisland J, Fincham D. Diabetes in pregnancy: from preconception to postnatal. *Practical Diabetes*. 2024; 41: 6-11.
47. Wahabi HA, Fayed A, Esmaeil S, Elmorshedy H, Titi MA, Amer YS, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS One*. 2020 Aug 18; 15(8): e0237571. doi: 10.1371/journal.pone.0237571.
48. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct; 88(10): 791-803. doi: 10.1002/bdra.20734.
49. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, Murray S, Daly S, Foley M, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995-2006). *Ir J Med Sci*. 2012 Mar; 181(1): 105-9. doi: 10.1007/s11845-011-0781-6.
50. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul; 30(7): 1920-5. doi: 10.2337/dc07-0278.
51. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb; 182(2): 313-20. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70217-1.
52. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32(11): 2005-9. doi: 10.2337/dc09-0656.
53. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Dec; 183(6): 1520-4. doi: 10.1067/mob.2000.107621.
54. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Franzén S, et al. Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019 May 21; 170(10): 691-701. doi: 10.7326/M18-1974.
55. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep; 199(3): 278.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.066.
56. Hewapathirana NM, Murphy HR. Perinatal outcomes in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014 Feb; 14(2): 461. doi: 10.1007/s11892-013-0461-1.
57. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med*. 2007 Nov; 24(11): 1229-34. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02254.x.
58. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Sep; 36(3): 338-43. doi: 10.1002/uog.7676.
59. Cundy T, Gamble G, Neale L, Elder R, McPherson P, Henley P, Rowan J. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Oct; 30(10): 2603-7. doi: 10.2337/dc07-0555.
60. Irfan S, Arain TM, Shaukat A, Shahid A. Effect of pregnancy on diabetic nephropathy and retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004 Feb; 14(2): 75-8.
61. Huang J, Liang C, Huang J, Liu L. Update on diabetic retinopathy during pregnancy. *Eur J Ophthalmol*. 2024;34: 1695-706.

62. Lee SC, Siebert E, Raja V, Mehrotra C, Richards J, Khan J, Graham DF. Determinants of progression of diabetic retinopathy in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Aug; 214: 111784. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111784.
63. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996 Jul 25; 335(4): 226-32. doi: 10.1056/NEJM199607253350402. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Mar 6; 336(10): 739.
64. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Dec; 132(6): e228-e248. doi: 10.1097/AOG.0000000000002960.
65. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1): S306-S320. doi: 10.2337/dc25-S015.
66. Egan AM, Dow ML, Vella A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. *Mayo Clin Proc.* 2020 Dec; 95(12): 2734-2746. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.
67. Buschur EO, Polsky S. Type 1 Diabetes: Management in Women From Preconception to Postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 25; 106(4): 952-967. doi: 10.1210/clinem/dgaa931.
68. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov 6; 10(11): 1964-78. doi: 10.2215/CJN.09250914.
69. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, Blaha MJ, Toth PP, Borghi C, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2020 Jun; 39(6): 1742-1752. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.015.
70. Abdelmageed RM, Hussein SMM, Anamangadan SM, Abdullah RWM, Rauf L, AlFehaidi AS, Hamed E. Prospective cohort study of vitamin D deficiency in pregnancy: Prevalence and limited effectiveness of 1000 IU vitamin D supplementation. *Womens Health (Lond).* 2024 Jan-Dec; 20: 17455057231222404. doi: 10.1177/17455057231222404.
71. Hoek-Hogchem R, Bovenberg SA, Dekker P, Birnie E, Veeze HJ, Duvekot HJ, et al. Effects of Peri-Conception and Pregnancy Glycemic Variability on Pregnancy and Perinatal Complications in Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022 Nov; 130(11): 740-750. doi: 10.1055/a-1797-8317.
72. Skajaa GØ, Fuglsang J, Kampmann U, Ovesen PG. Parity Increases Insulin Requirements in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1; 103(6): 2302-2308. doi: 10.1210/jc.2018-00094.
73. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guidelines - Diabetes in pregnancy: management from pre-conception to the postnatal period (NG3). 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/>.
74. McIntyre HD, Thomae MK, Wong SF, Idris N, Callaway LK. Pregnancy in type 2 diabetes mellitus--problems & promises. *Curr Diabetes Rev.* 2009 Aug; 5(3): 190-200. doi: 10.2174/157339909788920893.
75. NHS Digital. National Diabetes Audit Programme. National pregnancy in diabetes audit report: England, Wales and the Isle of Man; 2016. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pregnancy-in-diabetes-audit>.
76. Klingensmith GJ, Pyle L, Nadeau KJ, Barbour LA, Goland RS, Willi SM, Linder B, White NH; TODAY Study Group. Pregnancy Outcomes in Youth With Type 2 Diabetes: The TODAY Study Experience. *Diabetes Care.* 2016 Jan; 39(1):122-9. doi: 10.2337/dc15-1206.
77. Glinianaia SV, Tennant PW, Crowder D, Nayar R, Bell R. Fifteen-year trends and predictors of preparation for pregnancy in women with pre-conception Type 1 and Type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabet Med.* 2014 Sep; 31(9): 1104-13. doi: 10.1111/dme.12460.
78. Shearer D, White A, Thompson D, Pawlowska M. Preconception management of diabetes. *BMC Med J.* 2018;60: 253-7.
79. Duarte-Gardea MO, Gonzales-Pacheco DM, Reader DM, Thomas AM, Wang SR, Gregory RP, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Gestational Diabetes Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2018 Sep; 118(9): 1719-1742. doi: 10.1016/j.jand.2018.03.014
80. Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, García-Patterson A, Hadar E, Solà I, et al. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. *Diabetes Care.* 2018 Jul; 41(7): 1346-1361. doi: 10.2337/dc18-0102.
81. Teixeira D, Pestana D, Calhau C, Vicente L, Pedro G. Alimentação e nutrição na gravidez. Lisboa: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. Direção-Geral da Saúde; 2015.
82. H Al Wattar B, Dodds J, Placzek A, Beresford L, Spyrelli E, Moore A, Gonzalez Carreras FJ, Austin F, Murugesu N, Roseboom TJ, Bes-Rastrollo M, Hitman GA, Hooper R, Khan KS, Thangaratnam S; ESTEEM study group. Mediterranean-style diet in pregnant women with metabolic risk factors (ESTEEM): A pragmatic multicentre randomised trial. *PLoS Med.* 2019 Jul 23; 16(7): e1002857. doi: 10.1371/journal.pmed.1002857
83. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary reference values for nutrients summary report. EFSA Supporting Publications. 2017; 14. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/e15121>

84. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines K. M. Rasmussen, A. L. Yaktine Washington (DC): The National Academies Press (US); 2009.
85. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements J. Otten, J. Hellwig, L. Meyers Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
86. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2022 Sep 26; 43(5): 763-793. doi: 10.1210/endrev/bnac003.
87. Sweeting A, Mijatovic J, Brinkworth GD, Markovic TP, Ross GP, Brand-Miller J, et al. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? *Nutrients.* 2021 Jul 28; 13(8): 2599. doi: 10.3390/nu13082599.
88. Mavroei I, Manta A, Asimakopoulou A, Syrigos A, Paschou SA, Vlachaki E, et al. The Role of the Glycemic Index and Glycemic Load in the Dietary Approach of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2024 Jan 30; 16(3): 399. doi: 10.3390/nu16030399.
89. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 24; 17(17): 6151. doi: 10.3390/ijerph17176151.
90. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2020 Oct 6; 12(10): 3050. doi: 10.3390/nu12103050
91. Padayachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015 Jul 25; 6(8): 1033-44. doi: 10.4239/wjd.v6.i8.1033.
92. Queensland Clinical Guidelines. Gestational diabetes mellitus (GDM). Guideline no. MN21.33-V6-R26.; 2022]. Available from: <http://health.qld.gov.au/qcg>.
93. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion, Number 804. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr; 135(4): e178-e188. doi: 10.1097/AOG.0000000000003772.
94. Xie Y, Zhao H, Zhao M, Huang H, Liu C, Huang F, Wu J. Effects of resistance exercise on blood glucose level and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022 Apr; 10(2): e002622. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002622.
95. Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021 Aug; 129(S01): S9-S19. doi: 10.1055/a-1284-6011.
96. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care.* 2007 Jul; 30 Suppl 2: S200-5. doi: 10.2337/dc07-s216. Erratum in: *Diabetes Care.* 2007 Dec; 30(12): 3154.
97. Araújo B, Paiva S, Paiva I. Diabetes gestacional: evolução dos critérios de diagnóstico e terapêutica. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2022; 17: 47-53. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/rpd-jun-2022/>
98. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016 Jun; 12(6): 691-9. doi: 10.1080/17425255.2016.1187131.
99. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Comparative impact of pharmacological treatments for gestational diabetes on neonatal anthropometry independent of maternal glycaemic control: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020 May 22; 17(5): e1003126. doi: 10.1371/journal.pmed.1003126.
100. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, Jacquier JF, Bourcigaux N, Simon E, Rod A, Héron I, Castera V, Sentilhes L, Bretelle F, Rolland C, Morin M, Deruelle P, De Carne C, Maillot F, Beucher G, Verspyck E, Desbriere R, Laboureau S, Mitanchez D, Bouyer J; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 1; 319(17): 1773-1780. doi: 10.1001/jama.2018.4072.
101. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2019 Nov 4; 2019: 9804708. doi: 10.1155/2019/9804708.
102. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, Lawlor DA. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017 Jun 24; 7(6): e015557. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015557.
103. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med.* 2024 Feb 1; 184(2): 144-152. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663.
104. Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, Holleman F, Painter RC, Siegelar SE. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 10; 14: 1215356. doi: 10.3389/fendo.2023.1215356.
105. Pilszyk A, Niebrzydowska M, Pilszyk Z, Wierchowska-Opoka M, Kimber-Trojnar Ż. Incretins as a Potential Treatment Option for Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 3; 23(17): 10101. doi: 10.3390/ijms231710101.

106. Kuoni S, Steiner R, Saleh L, Lehmann R, Ochsenbein-Kölble N, Simões-Wüst AP. Safety assessment of the SGLT2 inhibitors empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin during pregnancy: An ex vivo human placenta perfusion and in vitro study. *Biomed Pharmacother.* 2024 Feb; 171: 116177. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116177.
107. Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: glucose management, maternal prognosis, and follow-up. 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/>
108. P Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2011 Jan; 45(1): 9-16. doi: 10.1345/aph.1P327.
109. Ji J, He Z, Yang Z, Mi Y, Guo N, Zhao H, et al. Comparing the efficacy and safety of insulin detemir versus neutral protamine hagedorn insulin in treatment of diabetes during pregnancy: a randomized, controlled study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Apr; 8(1): e001155. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001155.
110. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Oct; 35(10): 2012-7. doi: 10.2337/dc11-2264.
111. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, McCance DR, Ivanisevic M, Durán-García S, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jan; 27(1): 7-13. doi: 10.3109/14767058.2013.799650.
112. Callesen NF, Damm J, Mathiesen JM, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Apr; 26(6): 588-92. doi: 10.3109/14767058.2012.743523
113. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug; 122(2 Pt 1): 406-416. doi: 10.1097/01.AOG.0000433006.09219.f1.
114. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context.* 2015 Jul 15; 4: 212282. doi: 10.7573/dic.212282.
115. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Oct; 292(4): 749-56. doi: 10.1007/s00404-015-3692-3.
116. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R, Dunne F, Feig DS, Hod M, Jia T, Kalyanam B, Kar S, Kautzky-Willer A, Marchesini C, Rea RD, Damm P; EXPECT study group. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Feb; 11(2): 86-95. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00307-2. Epub 2023 Jan 6. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 May; 11(5): e7. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00096-7. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Aug; 11(8): e10. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00169-9.
117. Westerbacka J, Bassole C, Duverne M, Doder Z, Schoepper H. IDF21-0195 Reported pregnancy outcomes with insulin glargine 300 U/mL: a post-marketing survey of pharmacovigilance data. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022;186: 109612. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109612.
118. Westerbacka J, Duverne M, Grulovic N, Thummisetti S, Doder Z. Insulin glargine 300 U/mL safety data in pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2025 May; 27(5): 2322-2325. doi: 10.1111/dom.16295.
119. de Jong J, Garne E, Wender-Ozegowska E, Morgan M, de Jong-van den Berg LT, Wang H. Insulin analogues in pregnancy and specific congenital anomalies: a literature review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 May; 32(4): 366-75. doi: 10.1002/dmrr.2730.
120. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, Saravanan P. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018 Jun; 9(3): 891-917. doi: 10.1007/s13300-018-0411-7.
121. Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, Anichini R, Bonomo M, Bruttomesso D, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol.* 2008 Mar; 45(1): 61-6. doi: 10.1007/s00592-008-0024-0
122. Santos LL, Santos JL, Barbosa LT, Silva IDND, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Effectiveness of Insulin Analogs Compared with Human Insulins in Pregnant Women with Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019 Feb; 41(2): 104-115. doi: 10.1055/s-0038-1676510.
123. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy - The new insulins. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Nov; 145: 59-66. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.035.
124. European Medicines Agency. Available from : <http://www.ema.europa.eu/>
125. Giorgino F, Battelino T, Bergenstal RM, Forst T, Green JB, Mathieu C, et al. The Role of Ultra-Rapid-Acting Insulin Analogs in Diabetes: An Expert Consensus. *J Diabetes Sci Technol.* 2025 Mar; 19(2): 452-469. doi: 10.1177/19322968231204584.
126. Nørgaard SK, Mathiesen ER, Nørgaard K, Clausen TD, Damm P, Ringholm L. CopenFast trial: Faster-acting insulin Fiasp versus insulin NovoRapid in the treatment of women with type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and lactation - a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021 Apr 9; 11(4): e045650. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045650.

127. Doder Z, Vanechanos D, Oster M, Landgraf W, Lin S. Insulin Glulisine in Pregnancy - Experience from Clinical Trials and Post-marketing Surveillance. *Eur Endocrinol*. 2015 Apr; 11(1): 17-20. doi: 10.17925/EE.2015.11.01.17.
128. Castorino K, Beckstrand M, Axelrod C. Efficacy and safety of insulin glulisine in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol Int J*. 2018; 9(2): 148-151. doi: 10.15406/ogij.2018.09.00321.
129. Lefever E, Vliebergh J, Mathieu C. Improving the treatment of patients with diabetes using insulin analogues: current findings and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Feb; 20(2): 155-169. doi: 10.1080/14740338.2021.1856813.
130. Mukherjee SM, Dawson A. Diabetes: how to manage gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2022 Jun 14; 11: 2021-9-12. doi: 10.7573/dic.2021-9-12.
131. Nørgaard SK, Sørholm JC, Mathiesen ER, Nørgaard K, Clausen TD, Holmager P, et al. Faster-acting insulin aspart versus insulin aspart in the treatment of type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and post-delivery (CopenFast): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Nov; 11(11): 811-821. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00236-X.
132. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006 Sep; 86(3): 658-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.098.
133. Elmaraezy A, Abushouk AI, Emara A, Elshahat O, Ahmed H, I Mostafa M. Effect of metformin on maternal and neonatal outcomes in pregnant obese non-diabetic women: A meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2017 Aug; 15(8): 461-470.
134. Diav-Citrin O, Steinmetz-Shoob S, Shechtman S, Ornoy A. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol*. 2018 Sep; 80: 85-91. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.007.
135. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Schlachter J; CLUE Study Group; Hakkarainen KM, Korhonen P. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan; 10(1): e002363. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002363.
136. Scherneck S, Schlinke N, Beck E, Grupe K, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol*. 2018 Oct; 81: 79-83. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.07.004.
137. Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativel B, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ*. 2018 Jun 25; 361: k2477. doi: 10.1136/bmj.k2477.
138. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008 May 8; 358(19): 2003-15. doi: 10.1056/NEJMoa0707193. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008 Jul 3; 359(1): 106.
139. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Sep-Oct; 20(5): 656-69. doi: 10.1093/humupd/dmu022.
140. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jul; 292(1): 111-20. doi: 10.1007/s00404-014-3566-0.
141. Paschou SA, Shalit A, Gerontiti E, Athanasiadou KI, Kalampokas T, Psaltopoulou T, Lambrinoudaki I, Anastasiou E, Wolfenbutter BHR, Goulis DG. Efficacy and safety of metformin during pregnancy: an update. *Endocrine*. 2024 Feb; 83(2): 259-269. doi: 10.1007/s12020-023-03550-0.
142. Doi SAR, Furuya-Kanamori L, Toft E, Musa OAH, Islam N, Clark J, Thalib L. Metformin in pregnancy to avert gestational diabetes in women at high risk: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2020 Jan; 21(1): e12964. doi: 10.1111/obr.12964.
143. Løwik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Apr; 7(4): 256-266. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30002-6.
144. UpToDate. Metformin drug information 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
145. He K, Guo Q, Ge J, Li J, Li C, Jing Z. The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Feb; 47(2): 168-177. doi: 10.1111/jcpt.13503.
146. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov; 225(5): 517.e1-517.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.229.
147. Tosti G, Barberio A, Tartaglione L, Rizzi A, Di Leo M, Viti L, et al. Lights and shadows on the use of metformin in pregnancy: from the preconception phase to breastfeeding and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 20; 14: 1176623. doi: 10.3389/fendo.2023.1176623.
148. Wang X, Liu W, Chen H, Chen Q. Comparison of Insulin, Metformin, and Glyburide on Perinatal Complications of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2021; 86(3): 218-230. doi: 10.1159/000515893.
149. Zhang Y, Liu X, Yang L, Zou L. Current Researches, Rationale, Plausibility, and Evidence Gaps on Metformin for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Front Pharmacol.* 2020 Dec 14; 11: 596145. doi: 10.3389/fphar.2020.596145.
 150. Woudes TA, Battin M, Coat S, Rush EC, Hague WM, Rowan JA. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Nov; 101(6): F488-F493. doi: 10.1136/archdischild-2015-309602.
 151. Ijäs H, Väärasmäki M, Saarela T, Keravuo R, Raudaskoski T. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG.* 2015 Jun; 122(7): 994-1000. doi: 10.1111/1471-0528.12964.
 152. Landi SN, Radke S, Engel SM, Boggess K, Stürmer T, Howe AS, Funk MJ. Association of Long-term Child Growth and Developmental Outcomes With Metformin vs Insulin Treatment for Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr.* 2019 Feb 1; 173(2): 160-168. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4214. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2019 Feb 1; 173(2): 199. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.5190.
 153. Paavilainen E, Nyman A, Niinikoski H, Nikkinen H, Veijola R, Väärasmäki M, et al. Metformin Versus Insulin for Gestational Diabetes: Cognitive and Neuropsychological Profiles of Children Aged 9 years. *J Dev Behav Pediatr.* 2023 Dec 1; 44(9): e642-e650. doi: 10.1097/DBP.0000000000001233.
 154. Paavilainen E, Tertti K, Nikkinen H, Veijola R, Väärasmäki M, Loo BM, et al. Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Mar; 24(3): 402-410. doi: 10.1111/dom.14589.
 155. Yu YH, Platt RW, Reynier P, Yu OHY, Filion KB. Use of metformin and insulin among pregnant women with gestation diabetes in the United Kingdom: A population-based cohort study. *Diabet Med.* 2023 Aug; 40(8): e15108. doi: 10.1111/dme.15108.
 156. Newman C, Dunne FP. Metformin for pregnancy and beyond: the pros and cons. *Diabet Med.* 2022 Mar; 39(3): e14700. doi: 10.1111/dme.14700.
 157. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, Resi V. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. *Acta Diabetol.* 2023 Oct; 60(10): 1421-1437. doi: 10.1007/s00592-023-02137-5.
 158. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb; 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501.
 159. Hammoud NM, Visser GH, Peters SA, Graatsma EM, Pistorius L, de Valk HW. Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Apr; 41(4): 390-7. doi: 10.1002/uog.11221.
 160. Endres L, DeFranco E, Conyac T, Adams M, Zhou Y, Magner K, O'Rourke L, Bernhard KA, Siddiqui D, McCormick A, Abramowicz J, Merkel R, Jawish R, Habli M, Floman A, Magann EF, Chauhan SP; CAOG FAR Research Network. Association of Fetal Abdominal-Head Circumference Size Difference With Shoulder Dystocia: A Multicenter Study. *AJP Rep.* 2015 Oct; 5(2): e099-104. doi: 10.1055/s-0035-1548544.
 161. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Nov 25; 390(10110): 2347-2359. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
 162. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care.* 2000 Aug; 23(8): 1084-91. doi: 10.2337/diacare.23.8.1084.
 163. Vèrier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med.* 2005 Nov; 22(11): 1503-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01682.x.
 164. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003 Dec; 42(6): 1206-52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
 165. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995 Nov 15; 123(10): 754-62. doi: 10.7326/0003-4819-123-10-199511150-00003.
 166. Van Impe J. Pregnancy and its effect on the progression of diabetic retinopathy. *McGill Journal of Medicine.* 2020; 8: 142-8.
 167. Figueira J, Henriques J, Carneiro Â, Marques-Neves C, Flores R, Castro-Sousa JP, et al. Guidelines for the Management of Center-Involving Diabetic Macular Edema: Treatment Op-

- tions and Patient Monitorization. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jul 30; 15: 3221-3230. doi: 10.2147/OPTH.S318026.
168. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
169. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, Nørgaard K, Hommel E, Andersen HU, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 May; 27(7): 724-8. doi: 10.3109/14767058.2013.837444.
170. ABCD DTN-UK. *Best practice guide: using diabetes technology in pregnancy*; 2020.
171. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia*. 2012 Feb; 55(2): 282-93. doi: 10.1007/s00125-011-2363-6.
172. Padmanabhan S, Lee VW, Mclean M, Athayde N, Lanzarone V, Khoshnow Q, et al. The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017 Oct; 40(10): 1323-1330. doi: 10.2337/dc17-0391.
173. Assembleia da República. Lei n.º 2/2020, de 31 de março - TÍTULO I - Disposições gerais, CAPÍTULO IX - Outras disposições, Artigo 266.º - Alargamento da comparticipação ao sistema de perfusão contínua de insulina. Portugal: Diário da República n.º 64/2020, Série I de 2020-03-31, 2020: 2-336.
174. Rudland VL, Price SAL, Hughes R, Barrett HL, Lagstrom J, Porter C, Britten FL, Glastras S, Fulcher I, Wein P, Simmons D, McIntyre HD, Callaway L. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020 Dec; 60(6): E18-E52. doi: 10.1111/ajo.13265.
175. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurry Baird S, Magee LA, Rana S, Vermunt JV, August P; American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022 Feb; 79(2): e21-e41. doi: 10.1161/HYP000000000000208. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: *Hypertension*. 2022 Mar; 79(3): e70. doi: 10.1161/HYP0000000000000212.
176. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Sep 28; 326(12): 1186-1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781.
177. Areia AL, Almeida MF, Braga A, Pereira N, Macedo CV, Nogueira-Silva C. Corticoterapia para maturação pulmonar fetal. Norma de orientação clínica SPOMMF; 2018. Available from: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302024000200175&nrm=iso.
178. Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analoritm]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep; 81(9): 835-9. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810906.x.
179. Dashora U, Levy N, Dhatariya K, Willer N, Castro E, Murphy HR; Joint British Diabetes Societies In Patient group. Managing hyperglycaemia during antenatal steroid administration, labour and birth in pregnant women with diabetes - an updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet Med*. 2022 Feb; 39(2): e14744. doi: 10.1111/dme.14744.
180. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 21; 17(24): 9573. doi: 10.3390/ijerph17249573.
181. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 113(1): 206-217. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818db36f.
182. Sutton AL, Mele L, Landon MB, Ramin SM, Varner MW, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Caritis SN, Sorokin Y, Grobman WA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Sep; 211(3): 244.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.005.
183. Feghali MN, Caritis SN, Catov JM, Scifres CM. Timing of delivery and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug; 215(2): 243.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.006.
184. Visser GH, 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 Feb; 29(2): 237-43. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.08.005.
185. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7; 451(Pt A): 14-20. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.021.
186. Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar; 214(3): 364.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.021.
187. Caughey A. Gestational diabetes mellitus: obstetric issues and management. *UpToDate*; 2025. Available from: <https://>

- www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management/print.
188. Li X, Li TT, Tian RX, Fei JJ, Wang XX, Yu HH, Yin ZZ. Gestational diabetes mellitus: The optimal time of delivery. *World J Diabetes*. 2023 Mar 15; 14(3): 179-187. doi: 10.4239/wjd.v14.i3.179.
 189. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 May 25; 377: e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
 190. Magro-Malosso ER, Saccone G, Chen M, Navathe R, Di Tommaso M, Berghella V. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG*. 2017 Feb; 124(3): 414-421. doi: 10.1111/1471-0528.14435.
 191. Metcalfe A, Hutcheon JA, Sabr Y, Lyons J, Burrows J, Donovan LE, Joseph KS. Timing of delivery in women with diabetes: A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Mar; 99(3): 341-349. doi: 10.1111/aogs.13761.
 192. Luo R, Wen W, Corsi DJ, Fell DB, Taljaard M, Wen SW, Walker MC. Comparison of adverse maternal and perinatal outcomes between induction and expectant management among women with gestational diabetes mellitus at term pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Jul 12; 23(1): 509. doi: 10.1186/s12884-023-05779-z.
 193. Boulvain M, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 8; 3(3): CD000938. doi: 10.1002/14651858.CD000938.pub3.
 194. McLaren RA, Puckett JL, Chauhan SP. Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models. *Obstet Gynecol*. 1995 Apr; 85(4): 565-9. doi: 10.1016/0029-7844(94)00454-L.
 195. Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, Catov JM. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2015 Nov; 126(5): 978-986. doi: 10.1097/AOG.0000000000001097.
 196. Braverman-Poyastro A, Suárez-Rico BV, Borboa-Olivares H, Espino Y Sosa S, Torres-Torres J, et al. Antepartum Fetal Surveillance and Optimal Timing of Delivery in Diabetic Women: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024 Jan 5; 13(2): 313. doi: 10.3390/jcm13020313
 197. Starikov R, Dudley D, Reddy UM. Stillbirth in the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015 Mar; 15(3): 11. doi: 10.1007/s11892-015-0580-y.
 198. Berger H, Gagnon R, Sermer M. Guideline No. 393-Diabetes in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Dec; 41(12): 1814-1825.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.008. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Oct; 42(10): 1288. doi: 10.1016/j.jogc.2020.08.012.
 199. Powe CE, Shook LL. Pregestational (preexisting) diabetes mellitus: Obstetric issues and management; 2024; [accessed March 2024]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
 200. Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Mar; 160(3): 529-34. doi: 10.1016/s0002-9378(89)80020-1.
 201. Kruit H, Mertsalmi S, Rahkonen L. Planned vaginal and planned cesarean delivery outcomes in pregnancies complicated with pregestational type 1 diabetes - A three-year academic tertiary hospital cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Mar 2; 22(1): 173. doi: 10.1186/s12884-022-04510-8.
 202. Rodis JF. Shoulder dystocia: risk factors and planning birth of high-risk pregnancies; 2024; [accessed March 2024]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
 203. Cormier CM, Landon MB, Lai Y, Spong CY, Rouse DJ, Leveno KJ, Varner MW, Simhan HN, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Thorp JM, Mercer BM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. White's classification of maternal diabetes and vaginal birth after cesarean delivery success in women undergoing a trial of labor. *Obstet Gynecol*. 2010 Jan; 115(1): 60-64. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c534ca.
 204. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 15; 22(6): 2965. doi: 10.3390/ijms22062965.
 205. Landon MB, Catalano PM, SG G. Diabetes mellitus complicating pregnancy. Perinatal morbidity and mortality. In: L. MB. Gabbe's Obstetrics, editor. Normal and Problem Pregnancies. 8th edition: Elsevier; 2021: p. 880-4.
 206. Mishra V, Lui K, Schelonka RL, Maheshwari A, Jain R. Infants of diabetic mothers. In: editorA. Maheshwari. Principles of Neonatology New Delhi: Elsevier; 2024. p. 200-6.
 207. Xiang AH. Diabetes in Pregnancy for Mothers and Offspring: Reflection on 30 Years of Clinical and Translational Research: The 2022 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2023 Mar 1; 46(3): 482-489. doi: 10.2337/dci22-0055.
 208. Gajagowni S, Nair P, Bapat AC, Vachharajani AJ. Diabetic Embryopathies. *Neoreviews*. 2022 Oct 1; 23(10): e677-e688. doi: 10.1542/neo.23-10-e677.
 209. Khamassi I, Barbaria W, Ayadi F, Mezzi R, Jaafar W, Mourali M. Neonatal complications of diabetes in pregnancy: study of 393 cases. *J Pediatr Neonatal Care*. 2023; 13: 169-72.
 210. Riskin A, Itzchaki O, Bader D, Iofe A, Toropine A, Riskin-Mashiah S. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2020 Sep; 22(9): 569-575.
 211. Garg M, Devaskar S. Disorders of carbohydrate metabolism

- in the neonate. In: M. RJ. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 12th Ed. edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024: 1678-82.
212. Lai YM, Tan GC, Shah SA, Abd Rahman R, Mohd Saleh MF, Mansor S, Khong TY, Wong YP. Non-hypertensive gestational diabetes mellitus: Placental histomorphology and its association with perinatal outcomes. *Placenta*. 2024 Mar 6; 147: 21-27. doi: 10.1016/j.placenta.2024.01.012.
213. Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother: what one needs to know? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb; 33(3): 482-492. doi: 10.1080/14767058.2018.1494710.
214. Committee on Fetus and Newborn; Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011 Mar; 127(3): 575-9. doi: 10.1542/peds.2010-3851.
215. Basto L, Prior AR, Lapa P, Vaz AS, Ramires A, Teixeira J, et al. Consenso Clínico – Hipoglicemia neonatal; 2025. Available from: <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2025/03/Consenso-Hipoglicemia-NN-2025-compressed.pdf>
216. Varlas V, Ciocarlan M, Bohiltea RE, Dima V. Maternal diabetes and neonatal outcome. *Romanian Journal of Pediatrics*. 2021; 70: 241-6.
217. Mitanchez D, Zzydorzyc C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes*. 2015 Jun 10; 6(5): 734-43. doi: 10.4239/wjd.v6.i5.734
218. Ogata ES. Problems of the infant of the diabetic mother. *NeoReviews*. 2010; 11: e627-e31. doi.org/10.1542/neo.11-11-e627.
219. Cowett RM. The infant of the diabetic mother. *NeoReviews*. 2002; 3: e173-e189. <https://doi.org/10.1542/neo.3-9-e173>.
220. Nizard J, Ville Y. The fetus of a diabetic mother: sonographic evaluation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Apr; 14(2): 101-5. doi: 10.1016/j.siny.2008.10.001.
221. Narvey MR, Marks SD. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health*. 2019 Dec; 24(8): 536-554. doi: 10.1093/pch/pxz134
222. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS). JBDS 01 - The hospital management of hypoglycemia in adults with diabetes Mellitus. Revised April 2021. Available from: <https://abcd.care/resource/current/jbds-01-hospital-management-hypoglycaemia-adults-diabetes-mellitus>.
223. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS). JBDS 12 - Managing diabetes and hyperglycaemia during labour and birth. April 2022. Available from: <https://abcd.care/resource/jbds-12-managing-diabetes-and-hyperglycaemia-during-labour-and-birth-diabetes-archive>.
224. Fresa R, Bitterman O, Cavallaro V, Di Filippi M, Dimarzo D, Mosca C, et al. An automated insulin delivery system from pregestational care to postpartum in women with type 1 diabetes. Preliminary experience with telemedicine in 6 patients. *Acta Diabetol*. 2024 Sep; 61(9): 1185-1194. doi: 10.1007/s00592-024-02315-z.
225. Kozhimannil KB, Pereira MA, Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA*. 2009 Feb 25; 301(8): 842-7. doi: 10.1001/jama.2009.201.
226. Hinkle SN, Buck Louis GM, Rawal S, Zhu Y, Albert PS, Zhang C. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia*. 2016 Dec; 59(12): 2594-2602. doi: 10.1007/s00125-016-4086-1.
227. Fu J, Retnakaran R. The life course perspective of gestational diabetes: An opportunity for the prevention of diabetes and heart disease in women. *EClinicalMedicine*. 2022 Feb 12; 45: 101294. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101294.
228. Chasan-Taber L. It Is Time to View Pregnancy as a Stress Test. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Jan; 25(1): 2-3. doi: 10.1089/jwh.2015.5653.
229. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Nov; 203(5): 467.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.032.
230. Adam S, McIntyre HD, Tsoi KY, Kapur A, Ma RC, Dias S, Okong P, Hod M, Poon LC, Smith GN, Bergman L, Algurjia E, O'Brien P, Medina VP, Maxwell CV, Regan L, Rosser ML, Jacobsson B, Hanson MA, O'Reilly SL, McAuliffe FM; FIGO Committee on the Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Pregnancy as an opportunity to prevent type 2 diabetes mellitus: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Jan; 160 Suppl 1(Suppl 1): 56-67. doi: 10.1002/ijgo.14537.
231. Wicklow B, Retnakaran R. Gestational Diabetes Mellitus and Its Implications across the Life Span. *Diabetes Metab J*. 2023 May; 47(3): 333-344. doi: 10.4093/dmj.2022.0348.
232. Huang J, Forde R, Parsons J, Zhao X, Wang J, Liu Y, Forbes A. Interventions to increase the uptake of postpartum diabetes screening among women with previous gestational diabetes: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Oct; 5(10): 101137. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101137.
233. Almeida MC, Ruas L, Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Registo nacional de diabetes gestacional: um caminho de 18 anos. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2022; 17: 54-62. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/rpd-jun-2022/>.
234. Goyal A, Gupta Y, Tandon N. Overt Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Ther*. 2022 Apr; 13(4): 589-600. doi: 10.1007/s13300-022-01210-6. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2022 Apr; 13(4): 601. doi: 10.1007/s13300-022-01232-0.
235. Goyal A, Gupta Y, Tandon N. Overt Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Ther*. 2022 Apr; 13(4): 589-600. doi: 10.1007/s13300-022-01210-6. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2022 Apr; 13(4): 601. doi: 10.1007/s13300-022-01232-0.
236. Park S, Kim SH. Women with rigorously managed overt dia-

- betes during pregnancy do not experience adverse infant outcomes but do remain at serious risk of postpartum diabetes. *Endocr J*. 2015; 62(4): 319-27. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0529.
237. Dani C, Bresci C, Berti E, Ottanelli S, Mello G, Mecacci F, et al. Metabolomic profile of term infants of gestational diabetic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr; 27(6): 537-42. doi: 10.3109/14767058.2013.823941.
 238. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 Suppl 2: 14-20. doi: 10.1159/000371628.
 239. Thornton JM, Shah NM, Lillycrop KA, Cui W, Johnson MR, Singh N. Multigenerational diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 15; 14: 1245899. doi: 10.3389/fendo.2023.1245899.
 240. Pathirana MM, Lassi ZS, Roberts CT, Andraweera PH. Cardiovascular risk factors in offspring exposed to gestational diabetes mellitus in utero: systematic review and meta-analysis. *J Dev Orig Health Dis*. 2020 Dec; 11(6): 599-616. doi: 10.1017/S2040174419000850.
 241. Di Bernardo SC, Lava SAG, Epure AM, Younes SE, Chiolo A, Sekarski N; MySweetHeart Research Group. Consequences of gestational diabetes mellitus on neonatal cardiovascular health: MySweetHeart Cohort study. *Pediatr Res*. 2023 Jul; 94(1): 231-238. doi: 10.1038/s41390-022-02390-4.
 242. Smith A, Franklin O, McCallion N, Breatnach F, El-Khuffash A. Effect of Gestational Diabetes Mellitus on Neonatal Myocardial Function. *Neonatology*. 2021; 118(1): 64-72. doi: 10.1159/000513041.
 243. Koivunen S, Torkki A, Bloigu A, Gissler M, Pouta A, Kajantie E, et al. Towards national comprehensive gestational diabetes screening - consequences for neonatal outcome and care. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jan; 96(1): 106-113. doi: 10.1111/aogs.13030.
 244. Tam WH, Ma RC, Yang X, Ko GT, Tong PC, Cockram CS, et al. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*. 2008 Dec; 122(6): 1229-34. doi: 10.1542/peds.2008-0158.
 245. Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, Boutsikou T, Iliodromiti Z, Kanaka-Gantenbein C. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 3; 14: 1125628. doi: 10.3389/fendo.2023.1125628.
 246. Arabiat D, Jabery MA, Kemp V, Jenkins M, Whitehead LC, Adams G. Motor Developmental Outcomes in Children Exposed to Maternal Diabetes during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 10; 18(4): 1699. doi: 10.3390/ijerph18041699.
 247. Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 4; 11(1): 5136. doi: 10.1038/s41598-021-84573-3.
 248. Arabiat D, Al Jabery M, Jenkins M, Kemp V, Whitehead L, Adams G. Language abilities in children born to mothers diagnosed with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Early Hum Dev*. 2021 Aug; 159: 105420. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105420.
 249. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1): S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
 250. Public Health European Commission. Resumo das características do medicamento: Actrapid®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180412140662/anx_140662_pt.pdf.
 251. European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento: Fiasp®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pt.pdf.
 252. Public Health European Commission. Resumo das características do medicamento: Humalog®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139131/anx_139131_pt.pdf.
 253. European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento: Insulina NPH; [Accessed: May 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/actraphane-epar-product-information_pt.pdf.
 254. European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento: Lantus®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/lantus-epar-product-information_pt.pdf.
 255. European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento: Levemir®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/levemir-epar-product-information_pt.pdf.
 256. European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento: Lyumjev®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/lyumjev-epar-product-information_pt.pdf.
 257. Public Health European Commission. Resumo das características do medicamento: Novorapid®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138961/anx_138961_pt.pdf.
 258. European Medicines Agency (EMA). Resumo das caracterís-

- tics do medicamento: Toujeo®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pt.pdf.
259. European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento: Tresiba®; [Accessed: May 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pt.pdf.
260. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care*. 2016 Jun; 39(6): 982-7. doi: 10.2337/dc16-0160.
261. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug; 42(8): 1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.