



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Maria Inês de Sousa Moreira
Diabetes Mellitus e o risco de
malformações fetais

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Maria Inês de Sousa Moreira
Diabetes Mellitus e o risco de
malformações fetais

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Obstetrícia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Dra. Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

março, 2015

FMUP

Eu, Maria Inês de Sousa Moreira, abaixo assinado, nº mecanográfico 200907046, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 03 / 2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria Inês de Sousa Moreira

NOME

Maria Inês de Sousa Moreira

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13889124

ines.sousa.moreira@hotmail.com

917028274

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200907046

2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Obstetria

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Diabetes Mellitus e o risco de malformações fetais

ORIENTADOR

Dra. Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Maria Inês de Sousa Moreira

Ao meu pai,
à minha mãe
e à minha irmã

Diabetes Mellitus e o risco de malformações fetais

Diabetes Mellitus and the risk of fetal malformations

Maria Inês Moreira *, Teresa Loureiro **

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João, Porto

* Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

** Médica Especialista em Ginecologia e Obstetrícia

Autor correspondente

Maria Inês de Sousa Moreira

Morada: Rua Ribeiras do Cáster nº100, 4520-246 Santa Maria da Feira, Portugal

Telemóvel: 00351 917028274

E-mail: ines.sousa.moreira@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Explorar a associação entre a Diabetes Mellitus e as malformações fetais.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos em língua Inglesa, publicados em revistas e jornais indexados no período entre 1970 e 2014 usando a base de dados da Pubmed.

Resultados: O risco de malformações congénitas está aumentado em mulheres com Diabetes Mellitus pré-gestacional, quer do tipo 1 como do tipo 2. Este risco é 1.9 a 10 vezes superior ao da população geral.

O risco de malformações fetais nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 1 é 5.9% (95%, IC: 3.2–9.8) e nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2 é 4.4% (95%, IC: 2.4–7.3).

A associação entre a Diabetes Mellitus Gestacional e as anomalias fetais mantém-se controversa. Alguns estudos reconhecem uma associação entre ambas (OR=1.4, 95%, IC 1.22–1.62), enquanto outros estudos atribuem esse aumento de risco ao diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 durante a gravidez, verificando-se neste caso taxas de malformações congénitas equiparáveis às de mulheres com Diabetes Mellitus pré-gestacional.

Mais de 50% destas malformações afeta os sistemas nervoso central (OR= 1.55, 95%, IC: 1.13–2.13) e cardiovascular (OR= 2.20, 95%, IC: 1.88–2.58).

Estudos experimentais evidenciaram a hiperglicemia como o maior teratogénico em gravidezes diabéticas, relacionando o mau controlo glicémico pré e pós concepcional da mãe diabética com o risco aumentado de embriopatia. A idade e o índice de massa corporal são outros fatores etiológicos frequentemente destacados.

Conclusões: Foi encontrada uma associação entre a Diabetes Mellitus pré-gestacional e as malformações fetais. A identificação da hiperglicemia como principal fator teratogénico reafirma a importância do controlo glicémico antes e durante a gravidez, de forma a reduzir o risco de anomalias congénitas.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, hyperglycemia, pregnancy, diabetic embryopathy, congenital malformations.

ABSTRACT

Objective: To study the relationship between Diabetes Mellitus and fetal malformations.

Methods: A literature review was performed using PubMed database, including articles written in English, published between 1970 and 2010 in indexed journals.

Results: The risk of congenital malformations is increased in women with Pre Gestational Diabetes Mellitus, either type 1 or type 2. This risk is 1.9 to 10 times higher when compared to the general population.

The risk of fetal malformations in women with Diabetes Mellitus type 1 is 5.9% (95%, CI: 3.2–9.8) and in women with Diabetes Mellitus type 2 is 4.4% (95%, CI: 2.4–7.3).

The association between Gestational Diabetes Mellitus and the fetal anomalies is still controversial. Some studies have reported an association between both (OR 1.4, 95%, IC 1.22–1.62), nevertheless other studies have attributed this higher risk to the diagnosis of Diabetes Mellitus type 2 during pregnancy, in which case the congenital malformations rates are similar to those of women with pre-gestational Diabetes Mellitus.

More than 50% of these malformations affect the central nervous system (OR= 1.55, 95%, CI: 1.13–2.13) and the cardiovascular system (OR= 2.20, 95%, CI 1.88–2.58).

Experimental studies found hyperglycemia to be the major teratogen in diabetic pregnancies, associating the pre and postconceptional poor glycemic control of the diabetic mother to the higher risk of embriopathy. Age and body mass index are other etiological factors frequently highlighted.

Conclusions: An association between Pre Gestational Diabetes Mellitus and fetal malformations has been found. The identification of hyperglycemia as the major teratogen reinforces the importance of glycemic control previous to and during pregnancy, in order to reduce the risk of congenital anomalies.

Key-words: Diabetes mellitus, hyperglycemia, pregnancy, diabetic embryopathy, congenital malformations.

ÍNDICE

Introdução	7
Métodos	8
Resultados	9
Diabetes Mellitus materna e morbilidade fetal	11
Hiperglicemia	11
Mecanismo molecular das malformações fetais associadas à hiperglicemia	13
Outros fatores de risco para malformações fetais	14
Obesidade	14
Idade	15
Malformações fetais	16
Malformações do sistema cardiovascular	17
Malformações do sistema nervoso central	19
Outras malformações fetais	20
Diabetes Mellitus gestacional	21
Diagnóstico pré-natal	23
Aconselhamento pré-natal	24
Conclusão	26
Agradecimentos	28
Bibliografia.....	29
Anexo I	35

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) consiste numa doença complexa e multifatorial, caracterizada por elevação dos níveis de glicose no sangue em jejum (>126 mg/dL ou 7.0 mM) ²⁶. Tem uma prevalência a nível mundial de $8,3\%$, afetando 387 milhões de pessoas, sendo que metade destas são mulheres ²⁵. Em Portugal, a DM atinge mais de 1 milhão de pessoas, apresentando uma prevalência comparativa de $9,59\%$ ²⁵.

A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM tipo 1) consiste numa deficiência absoluta da secreção de insulina no pâncreas decorrente de um processo autoimune e representa $5-9\%$ de todos os casos de DM ^{1, 3, 22, 26, 35}. A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) resulta da combinação da resistência periférica à ação da insulina e de uma resposta secretória compensatória inadequada, representando cerca de 90% de todos os casos de DM ^{1, 26, 35}.

A maioria das gravidezes complicadas pela existência de diabetes pré-gestacional não está associada a anomalias congénitas e resulta no nascimento de recém-nascidos saudáveis ¹. No entanto, existe evidência de que 10% dos casos de malformações fetais resulta da exposição a fatores ambientais, destacando-se a DM pré-gestacional (DMPG) materna como um deles ^{14, 17, 36}. A maior dessas anomalias ocorre durante a embriogénese (3^a-7^a semanas de gestação) ^{14, 17, 35, 36}.

As taxas de malformação são semelhantes na DM tipo 1 e na DM tipo 2 ¹, sendo 1.9 a 10 vezes superiores do que na população geral, o que representa um desvio padrão 1.7 a 3 vezes superior, com risco absoluto e relativo ainda maiores para malformações específicas como as do tubo neural ³.

O risco de malformações fetais nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 1 é 5.9% (95% IC: $3.2-9.8$) e nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2 é 4.4% (95% IC: $2.4-7.3$) ¹⁵.

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) desenvolve-se por volta da 24ª semana de gestação, após a embriogénese estar completa, o que significa que não contribui diretamente para a embriopatia diabética^{9, 15}. Mesmo assim, verifica-se um aumento do risco de anomalias congénitas nestes casos, atribuindo-se a sua causa a uma possível DM tipo 2 apenas diagnosticada durante a gravidez^{1, 15, 60}.

As anomalias mais comuns dizem respeito ao sistema cardiovascular (OR= 2.20, 95%, IC: 1.88–2.58), sistema nervoso central (OR=1.55, 95%, IC: 1.13–2.13), sistema musculoesquelético (OR=1.50, 95%, IC: 1.11–2.02), sistema genitourinário (OR= 0.88, 95%, IC: 0.70–1.11) e sistema gastrointestinal (OR=0.80, 95%, IC: 0.59–1.08)^{10, 17, 21 1, 33, 44}.

Estudos experimentais evidenciaram a hiperglicemia como o maior teratogéneo em gravidezes diabéticas, relacionando o mau controlo glicémico da mãe diabética com o risco aumentado de embriopatia^{1, 14, 17, 35, 36}. A hiperglicemia conduz às dismorfogénese através de uma série de cadeias moleculares que levam à hipoxia do embrião, à produção de radicais de superóxido mitocondriais, à diminuição da atividade de anti-oxidantes e a um aumento das vias apoptóticas^{10, 35, 62}.

Outros fatores como a obesidade e a idade materna foram também apontados como contribuidores para o aumento do risco das malformações^{1, 11, 47, 53}.

O reconhecimento do risco elevado para DM pré-gestacional contribui para que seja possível intervir na conduta pré-natal, nomeadamente ao nível da otimização do controlo glicémico (tendo como objetivo valores de hemoglobina glicosilada iguais ou inferiores a 7) e da suplementação com ácido fólico, de forma a minimizar o risco de anomalias congénitas daí decorrentes¹.

Tendo em conta o aumento da incidência a nível global da DM e do desenvolvimento de DM tipo 2 em idades cada vez mais precoces, receia-se um aumento da incidência dos casos de anomalias congénitas por esta causa ^{3, 26, 60}.

Sendo assim, este trabalho tem o objetivo de explorar a associação entre Diabetes Mellitus e as malformações fetais, através de uma revisão dos artigos mais atuais e pertinentes nesta temática, de forma a orientar a conduta clínica nestas situações.

MÉTODOS

Foram realizadas uma série de pesquisas na base de dados da PubMed que incluíram as palavras-chave: “Diabetes mellitus”, “hyperglycemia”, “pregnancy”, “diabetic embryopathy”, “congenital malformations”. Efetuou-se, igualmente, uma extensa pesquisa bibliográfica a partir dos estudos obtidos na pesquisa inicial. Foram incluídos artigos escritos em Inglês e publicados em revistas e jornais indexados no período entre 1970 e 2014. Utilizaram-se como critérios iniciais de exclusão as informações não adequadas ao tema do projeto, obtidas pelo título e leitura do resumo, e posteriormente a informação incluída no artigo após leitura integral, assim como a inexistência de critérios explícitos de Diabetes Mellitus ou malformações fetais.

RESULTADOS

Diabetes Mellitus materna e morbidade fetal

A maioria das gravidezes complicadas pela existência de diabetes pré-gestacional não está associada a anomalias congénitas e resulta no nascimento de recém-nascidos saudáveis ¹. No entanto, as gravidezes de mães diabéticas estão associadas a um risco aumentado de morbidade periconcepcional, fetal, neonatal e a complicações a médio e longo prazo ^{29 58}. Esse risco inclui abortos espontâneos, nados-mortos, malformações congénitas, macrosomia, excesso de peso, DM, hipertensão e dislipidemia ^{42 54}.

As causas para estas sequelas fetais e neonatais são multifatoriais. No entanto, sabe-se que o controlo glicémico materno desempenha um fator preponderante nestes casos de morbidade fetal, podendo desta forma ser prevenido por um acompanhamento peri-concepcional e pré-natal apropriado. ^{1, 10, 15, 42}

Atualmente cerca de 3 a 10% de todas a gravidezes estão associadas a valores de glicemia anormais ⁴⁴. O acompanhamento e intervenção dos profissionais de saúde nestes casos tem permitido aproximar os valores de morbidade dos filhos de mães diabéticas aos valores da população geral ¹.

Hiperglicemia

As complicações fetais e neonatais da DM durante a gestação estão relacionadas com o controlo materno glicémico, como já referido anteriormente. Esta premissa teve origem na Hipótese de Perdersen, a qual estipula que a hiperglicemia materna conduz a uma hiperglicemia fetal, uma

vez que a glicose tem a capacidade de atravessar a placenta^{14, 17, 36, 39, 45}. A insulina materna não é capaz de atravessar a placenta em quantidades significativas^{39, 42}.

Antes das 20 semanas de gestação, as células β dos ilhéus pancreáticos ainda não se encontram funcionais, pelo que não ocorre secreção de insulina, logo o embrião encontra-se sujeito às condições hiperglicémicas que o envolvem. Após as 20 semanas de gestação, o feto tem um pâncreas funcional produtor de insulina, estando já apto a regular a sua própria homeostasia glicémica. A hiperglicemia fetal leva à hipertrofia dos ilhéus pancreáticos fetais e consequentemente à hiperinsulinemia⁴².

A morbilidade fetal e neonatal em casos de DMPG resulta da hiperglicemia fetal, hiperinsulinemia ou do efeito combinado de ambas^{1, 14, 17}.

Além do papel de relevo no metabolismo glicémico do feto e na patogénese das malformações congénitas, o mau controlo glicémico em mulheres com DM tem um efeito no crescimento fetal (restrição do crescimento intrauterino até às 20 semanas de gestação e macrosomia após este período), oxigenação fetal, metabolismo de iões, policitemia, metabolismo da bilirrubina, função neurológica, bem como risco aumentado de complicações a longo prazo. A explanação destas sequelas foge ao âmbito deste trabalho.⁴²

O tratamento com a insulina e os seus análogos melhora as sobrevidas materna e fetal mas não reduz por si só os defeitos embriogénicos^{10, 22, 62}, verificando-se que as malformações congénitas são mesmo assim mais comuns em fetos de mães com DMPG do que em fetos de mães não diabéticas^{10, 14, 17, 36}.

Mecanismo molecular das malformações fetais associadas à hiperglicemia

A forma através da qual a hiperglicemia, o principal agente teratogénico associado à DM, contribui para os defeitos ocorridos na embriogénese consiste na ativação de múltiplas cadeias metabólicas que conduzem ao aumento da apoptose celular³⁶. Um dos mecanismos cruciais para que tal ocorra é a produção de espécies reativas de oxigénio mitocondriais²⁶. Modificações em múltiplas enzimas que controlam essas vias e alterações no estado redox das células desencadeiam sinais celulares que envolvem dezenas de moléculas mediadoras^{22 36 60}.

No entanto, apesar do que previamente se pensava, o stress oxidativo não conduz a estes defeitos congénitos através de um mecanismo genotóxico direto³⁶. Atualmente acredita-se que as espécies reativas de oxigénio afetam a expressão adequada de alguns genes característicos de determinadas fases do desenvolvimento embrionário, que apresentam sensibilidade particular para as alterações induzidas pela hiperglicemia e pelo estado redox celular^{17 60}.

De facto, sob condições hiperglicémicas, várias vias metabólicas convergem na inibição da expressão do gene PAX3. Este é habitualmente responsável pelo controlo da proteína p53. Na ausência de um gene PAX3 funcional e da degradação da proteína p53 pela sua ligação à ubiquitina, há um aumento descontrolado da p53 e consequentemente das vias apoptóticas^{17 60}. O mecanismo referido conduz a uma apoptose aberrante das células da crista neural no desenvolvimento embrionário, culminando na dismorfogénese do embrião, nomeadamente ao nível dos sistemas cardiovascular e do sistema nervoso central³⁶.

Sabe-se que em condições de hipoxia com baixa disponibilidade nutricional e energética, existe um ratio aumentado de AMP/ATP. O aumento dos níveis de AMP conduz à ativação da AMPK, que participa na regulação do metabolismo energético. Quando ativada, a AMPK fosforila múltiplas proteínas no núcleo celular, sendo uma delas a ‘hipoxia-inducible fator 1alfa’. No entanto, desconhece-se ainda a forma pela qual estas alterações provocadas no núcleo conduzem

às malformações fetais do sistema cardiovascular e do sistema nervoso central. Existe ainda assim a convicção de que as espécies reativas de oxigênio conduzem à ativação da AMPK e suas posteriores modificações nucleares, o que por sua vez contribui para a inibição do gene PAX3 e o descontrolo da proteína p53, o que, como previamente referido, culmina nos defeitos congénitos ⁶⁰.

Outros fatores de risco para malformações fetais

- **Obesidade**

A obesidade materna está associada a um aumento do risco da morbilidade perinatal, incluindo em mulheres não diabéticas. A macrosomia é a principal complicação ^{39, 43}. Nestes casos, os recém-nascidos têm igualmente excesso de massa gorda ⁴⁹. O risco de morte fetal e infantil é 2 a 3 vezes superior em mulheres obesas no princípio da gravidez ⁵⁶.

A obesidade materna também contribui para aumento do risco de anomalias estruturais, principalmente no que diz respeito aos defeitos do tubo neural ^{47, 53}. Esta associação não é tão marcante no que diz respeito às malformações congénitas cardíacas ⁴.

Estudos em mulheres com DMPG e IMC=28 kg/m² mostraram um risco três vezes superior de desenvolver malformações fetais ². Este risco aumenta de acordo com o aumento do IMC ¹.

Os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco das malformações congénitas ainda não estão bem esclarecidos, mas pensa-se que poderá estar relacionado com o aumento do stress oxidativo como resultado da maior disponibilidade de nutrientes, da hiperinsulinemia e da menor disponibilidade de folato ⁴.

Além disso, aumenta o risco de DMG ¹, sendo a percentagem de DMG relacionada com o excesso de peso da grávida 46,2% ⁵². As mulheres com sobrepeso (IMC=25-29,9 kg/m²), em comparação com as mulheres com IMC dentro dos parâmetros de normalidade, apresentam uma OR para DMG de 1,97 (IC95%=1,77-219); mulheres com obesidade moderada (IMC=30-34,9 kg/m²) ou mórbida (IMC>34,9 kg/m²) uma OR de 3,10 (IC95%=2,34-3,87) e 5,55 (IC95%=4,27-7,21), respetivamente. Para cada aumento de 1 kg/m², a prevalência de DG aumenta 0,92% (IC95%=0,73-1,10) ⁵⁷.

A combinação da obesidade com a DMG tem um efeito deletério no feto maior do que cada um dos fatores individualmente, incluindo no que concerne às malformações congénitas ⁵². Estas possuem anomalias metabólicas em comum, nomeadamente a resistência à insulina e a hiperinsulinemia ¹.

O efeito do controlo glicémico rigoroso durante a gravidez tem um efeito menor em mulheres obesas. Nos casos em que a DMG não está controlada, os fetos das mulheres com excesso de peso ou obesas têm um maior risco de complicações do que as mulheres com um IMC com valores considerados normais ^{31 32}.

Uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico podem ajudar a otimizar o peso pré-concepcional e a reduzir o risco de anomalias congénitas ³⁹.

- **Idade**

As malformações fetais relacionadas com a idade materna mostram um padrão diverso no que toca a prevalências. Apenas as anomalias do tubo neural, o lábio leporino (associado ou não a fenda palatina) e a hérnia inguinal congénita demonstraram estar relacionadas com a idade

materna avançada. A Síndrome de Down constitui a única doença com um risco significativamente superior nesta população ¹¹.

Devido aos avanços no diagnóstico fetal, o risco de uma mulher entre os 38 e os 44 anos de desenvolver uma malformação congénita é equivalente ao de uma mulher mais jovem. Apesar do rastreio pré-natal, mulheres com mais de 45 anos veem este risco duplicar em comparação com mulheres de 34 anos ¹¹.

Além dos fatores biológicos, também os fatores sociais (como a multiparidade e o nível socioeconómico mais baixo), representam um papel importante na associação da idade materna com as malformações congénitas ^{1, 11}.

Malformações fetais

O risco de malformações congénitas está aumentado em mulheres com DMPG, quer do tipo 1 como do tipo 2 ^{1, 4, 15}. Estudos experimentais evidenciaram a hiperglicemia como o maior teratogéneo em gravidezes diabéticas, relacionando o mau controlo glicémico da mãe diabética com o risco aumentado de embriopatia ^{1, 14, 15, 17, 36, 42}.

As taxas de malformação são semelhantes na DM tipo 1 e na DM tipo 2 ¹, sendo 1.9 a 10 vezes superiores do que na população geral, o que representa um desvio padrão 1.7 a 3 vezes superior, com risco absoluto e relativo ainda maiores para malformações específicas como as do tubo neural ³.

O risco de malformações fetais nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 1 é 5.9% (95% IC: 3.2–9.8) e nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2 é 4.4% (95% IC: 2.4–7.3) ¹⁵.

As anomalias congénitas ocorrem entre o período periconcepcional e os dois primeiros meses da gestação, durante a organogénese ^{17, 36, 42}.

Mais de 50% destas malformações afeta os sistemas nervoso central e cardiovascular ^{42, 55}.

- **Malformações do sistema cardiovascular**

As malformações cardíacas representam um dos tipos mais comuns de malformações provocadas pelo efeito teratogénico da hiperglicemia na DM materna, sendo que ocorrem em 3-6% destas gestações, o que representa uma incidência 5 vezes superior à da população geral ^{44, 55}.

Um controlo glicémico inadequado está associado a uma má função cardíaca ^{7, 8, 18, 34, 59} e a alterações da sua estrutura ⁴⁴, ou seja, valores elevados de hemoglobina glicada maternos (HbA1c) representam um risco aumentado de mau funcionamento cardíaco fetal ⁵⁵ e malformações ^{16 19 27 46}. Quando os valores de HbA1C são superiores a 14,4 durante a gravidez, observa-se que 40% dos recém-nascidos apresenta malformações congénitas ⁶.

Estes efeitos da hiperglicemia têm repercussão nos estádios iniciais da cardiogénese, podendo provocar anomalias major cardiovasculares e auriculoventriculares, defeitos no fluxo sanguíneo e nas válvulas auriculoventriculares ³⁷.

Nas fases mais tardias da gravidez, desde o final do segundo trimestre até ao início do terceiro, a DM pode causar cardiomiopatia hipertrófica ⁴⁴. Estes casos são encontrados em 25-30% dos recém-nascidos de mães com DM, 13% dos quais são assintomáticos ⁴¹ e estão associados a um aumento dos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) ⁵⁵. A cardiomiopatia hipertrófica parece resultar do efeito do hiperinsulinismo nas células

miocárdicas, que leva à sua hiperplasia e hipertrofia através do aumento da síntese proteica e lipídica ⁶. Na maioria dos casos, o coração adquire o seu tamanho normal nos primeiros meses após o parto. No entanto, alguns pacientes podem desenvolver disfunção cardíaca grave com prognóstico desfavorável ²⁷.

Sendo assim, as malformações cardíacas congénitas mais comuns e as suas incidências relativas são: persistência do canal arterial (70%), foramen oval patente (68%), miocardiopatia hipertrófica (com hipertrofia do septo ventricular, 38%), defeitos septais auriculares (5%), defeitos septais ventriculares (4%), prolapso da válvula mitral (2%), estenose pulmonar (1%) e tetralogia de Fallot (1%) ⁴⁴.

Um estudo da EUROCAT que reuniu dados de 18 populações europeias registou as anomalias congénitas ocorridas entre 1990 e 2005 de 669 grávidas com DMPG e de 92 976 grávidas sem DMPG. Foram estabelecidos os Odds Ratio das malformações fetais nas gravidezes com DM em comparação com as gravidezes sem DM.

Verificou-se um aumento significativo do risco de defeitos cardíacos congénitos nas mulheres com DMPG (OR= 2.20, 95%, IC: 1.88–2.58). Anomalias como o truncus arteriosus (OR= 2.83, 95%, IC: 1.16–6.88), a transposição dos grandes vasos (OR= 1.97, 95%, IC: 1.21–3.20), o defeito septal auricular (OR= 2.27, 95% IC: 1.83–2.81), o defeito septal auriculoventricular (OR= 2.16, 95% IC: 1.19–3.95), o defeito septal ventricular (OR= 1.47, 95%, IC: 1.21–1.78) e a coartação da aorta (OR=1.91, 95%, IC: 1.19–3.06) estão significativamente aumentadas ²¹.

Nos casos da Tetralogia de Fallot (OR= 1.55, 95%, IC 0.87–2.76) e do ventrículo único (OR= 2.41, 95%, IC: 0.99–5.85) observou-se um aumento do risco mas este não foi significativo ²¹.

Não se verificou aumento do risco nos casos de estenose valvular pulmonar (OR= 1.01, 95%, IC: 0.60–1.69) e coração esquerdo hipoplásico (OR= 0.74, 95%, IC: 0.31–1.79) ²¹.

A manutenção da glicemia em jejum inferior a 5.8mmol/L e pós-prandial inferior a 9.1 mmol/L durante o primeiro trimestre da gravidez contribui para a prevenção das malformações congénitas cardíacas em mulheres com DMPG ⁴⁶. No entanto, ainda não foi provado que o controlo glicémico tenha efeitos benéficos significativos na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva ⁶¹.

Uma intervenção dietética deve ser a primeira terapia a ser implementada nas mulheres com DM e, a par disso, aconselha-se o tratamento com insulina subcutânea de forma a controlar de forma mais eficaz os efeitos da hiperglicemia materna no miocárdio fetal ⁴⁴.

- **Malformações do sistema nervoso central**

As malformações do sistema nervoso central mais comuns e mais associadas à DM materna são os defeitos do tubo neural. Estes afetam mundialmente 0,5-2/1000 gravidezes. Mais de 300 000 casos de defeitos do tubo neural ocorrem todos os anos mundialmente, principalmente em países em desenvolvimento. Existe uma preponderância no sexo feminino (3:1 na anencefalia e 2:1 na espinha bífida) ⁴⁸.

O estudo da EUROCAT já mencionado demonstrou um aumento significativo do risco em mulheres com DMPG nos defeitos do tubo neural (anencefalia, encefalocelo, mas não no caso do mielomeningocelo). O OR para defeitos do tubo neural foi 1.55 (95% IC: 1.13–2.13), para anencefalia 1.90 (95% IC: 1.20–3.01), para encefalocelo 3.22 (95% IC: 1.65–6.26) e para espinha bífica 0.92 (95% IC: 0.53–1.60). Também a hidrocefalia e a microcefalia demonstraram associações significativas nas mães diabéticas [OR=1.04 (95% IC: 0.61–1.76) e OR=1.42 (95% IC: 0.73–2.75), respetivamente] ²¹.

- **Outras malformações congénitas**

Para além das referidas, existem outras malformações menos frequentes que afetam os sistemas gastrointestinal (OR=0.80, 95%, IC: 0.59–1.08), urogenital (OR= 0.88, 95%, IC: 0.70–1.11) e musculoesquelético (OR=1.50, 95%, IC: 1.11–2.02).^{1, 10, 17, 21, 33, 42, 44, 55}. Neste último, são de destacar o síndrome de regressão caudal (OR=26.40; 95%, IC: 8.98–77.64) e o onfalocelo (OR=2.28, 95%, IC: 1.31–3.97)^{21, 28, 42}.

A nível renal, a hidronefrose, a agenia renal e os cistos são das patologias mais associadas à morbilidade em gravidezes diabéticas^{29, 42}. Enquanto a agenesia renal bilateral apresentou um risco significativamente mais alto em mulheres com DMPG no estudo do EUROCAT (OR= 2.08 1.11–3.90), a displasia renal apresentou um aumento do risco mas não significativo (OR= 1.23, 95%, IC 0.67–2.23) e a hidronefrose congénita curiosamente não apresentou aumento de risco nestas mulheres (OR= 0.78, 95%, IC 0.53–1.16)²¹.

A nível intestinal, as atresias do duodeno e reto constituem as malformações mais comuns, apesar de a atresia poder atingir qualquer componente do trato gastrointestinal^{1, 42}. O estudo do EUROCAT demonstrou um aumento do risco não significativo para atresia esofágica (OR= 1.04 , 95%, IC: 0.49–2.19), atresia e estenose anorretal (OR= 1.32, 95%, IC: 0.72–2.39) e hérnia diafragmática (OR= 1.13, 95%, IC: 0.56–2.29)²¹.

Outra malformação com um risco significativamente aumentado é a anotia (OR= 4.56, 95%, IC: 1.44–14.47)²¹.

Malformações fetais com menor probabilidade de estar associadas à DMPG são as anomalias dos membros no geral e a luxação congénita da anca (OR= 0.15; 95%, IC: 0.05–0.39) e a sindactilia (OR= 0.23; 95%, IC: 0.09–0.62) em particular. Tanto a fenda labial como a palatina

também demonstraram não estar associadas a DMPG, mas esta relação foi apenas significativa no caso do lábio leporino (OR= 0.52, 95%, IC: 0.31–0.88) ²¹.

Diabetes Mellitus Gestacional

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) consiste numa diminuição da tolerância à glicose com início ou diagnóstico durante a gravidez, apresentando uma prevalência de 9.2% ¹³. Está entre as complicações mais frequentes da gravidez (3-10%) ^{30, 44}.

Os fatores de risco são idade materna avançada, história familiar de Diabetes Mellitus, raça não caucasiana, excesso de peso e obesidade ^{24, 30}

Independentemente da distribuição geográfica, a DMG é infrequente em mulheres com menos de 25 anos, envolvendo 10-20% das mulheres com mais de 35 anos ⁴⁴.

A intolerância à glicose geralmente normaliza após o parto, mas 40% destas mulheres irá desenvolver DM nos 10 anos seguintes ⁴⁴.

Os riscos relacionados com a mesma acometem tanto a gravidez quanto o parto, nomeadamente a macrosomia, a hipoglicemia neonatal e o parto por cesariana ⁴⁴. Além disso, as mulheres com DMG têm um risco superior de desenvolverem DM tipo 2 nos 5 a 10 anos seguintes ⁵ e os filhos decorrentes destas gravidezes um risco aumentado de desenvolverem intolerância à glicose ¹².

A DMG é diagnosticada às 24-28 semanas de gestação e previamente se houver indicação clínica para tal ²².

O risco de malformações congénitas associadas a Diabetes Mellitus pré-gestacional materna é conhecido e foi previamente explorado neste trabalho. No entanto, mantém-se controversa a associação entre a DMG e as anomalias fetais. Enquanto alguns estudos reconhecem uma associação entre ambas ^{1, 60}, outros atribuem esse aumento de risco ao facto de ser diagnosticada às pacientes a DM tipo 2 apenas durante a gravidez, pelo que se trataria na verdade de uma DMPG não reconhecida até à data ^{9, 15, 38}. Este subgrupo de mulheres constitui 13% do total de mulheres com DMG e apresenta taxas de malformações congénitas equiparáveis às de mulheres com DMPG ¹⁵.

Esta relação tem sido atribuída principalmente à severidade da hiperglicemia durante a gravidez ^{50 14, 17, 36, 40}, mas também ao índice glicémico ou aporte glicémico periconcepcionais elevados e ao índice de massa corporal elevado ^{1, 52 20 51}.

Os efeitos nefastos dos níveis elevados de glicemia ocorrem antes das 7 semanas, durante a embriogénese, pelo que apesar de a DMG ser habitualmente diagnosticada mais tarde no decorrer da gravidez, a exposição ambiental teratogénica terá que ocorrer nessas semanas iniciais ^{15, 17, 36}.

Uma meta-análise de 15 anos de 2011 refere que os recém-nascidos de mulheres com DMG têm de facto um risco ligeiramente maior de malformações congénitas em relação ao grupo de referência: RR 1.16 (1.07-1.25) em estudos de coorte e OR 1.4 (1.22-1.62) em estudos de casos-controlos. No entanto, o estudo revela ainda que o risco destas anomalias genéticas é consideravelmente maior nas mulheres com DMPG em relação ao grupo de referência [RR 2.66 (2.04-3.47) em estudos de coorte e OR 4.7 (3.01-6.95) num estudo de casos-controlos] ⁴.

A mesma meta-análise acrescenta que tanto a hiperglicemia, como a idade e o índice de massa corporal são fatores etiológicos que contribuem para o aumento do risco de malformações fetais

observado em mulheres com DMG, sendo que o primeiro agente parece desempenhar um papel preponderante ⁴.

O que se verificou foi que as mulheres com DMG apresentam glicemias mais elevadas, idades mais avançadas e um IMC superior comparativamente ao grupo de referência ^{1, 4, 52}. Tanto a idade materna ¹¹ como o excesso de peso têm sido associados a um aumento do risco de malformações congénitas em mulheres com DMG e DMPG, mas também na população geral, sendo esta associação mais forte nos casos de defeitos do tubo neural, apresentando também alguma relevância nos defeitos congénitos do coração ^{1, 11, 47, 52, 53}. O risco associado com o excesso de peso é de 1.17, enquanto o risco relacionado com a obesidade é de 1.30 ⁴.

Por último, o risco de anomalias congénitas está aumentado em mulheres com DMG com necessidade de insulinoaterapia. Isto deve-se, presumivelmente, a uma maior severidade da hiperglicemia nestes casos e à inclusão neste grupo das mulheres com DM tipo 2 não diagnosticada até à gravidez, o que levaria à exposição do feto à hiperglicemia durante a embriogénese do primeiro trimestre ¹⁵.

O padrão de malformações fetais vai de acordo ao que está documentado para os casos de DM tipo I e DM tipo 2 maternas e que já foram explanadas com mais pormenor no decorrer deste trabalho.

Diagnóstico pré-natal

O risco de malformações fetais pode ser previsto através da medição dos valores de hemoglobina A1c materna às 14 semanas de gestação ^{1, 44}. Valores iguais ou superiores a 6,5% constituem um critério para o diagnóstico de DM. Se este valor for inferior a 7%, o risco de anomalias congénitas é igual àquele de uma grávida sem DM. Por outro lado, se este valor

estiver entre 7% e 8.5%, o risco é de 5%. Se o valor de hemoglobina A1c for superior a 10%, o risco passa para 22%. Estes valores também podem ser novamente medidos às 32 semanas de gestação, estando nesta fase relacionados com o risco de macrosomia neonatal, policetemia e hipoglicemia. Valores acima de 10% nestes casos preveem um risco superior a 10% de complicações ao nascimento ²⁹.

As malformações fetais mais significativas são, regra geral, identificadas em ecografias pré-natais ou em exames físicos do recém-nascido. Deve ser realizada uma ecografia por trimestre para aferir o crescimento fetal e a sua correta morfologia, com especial atenção à anatomia cardíaca entre as 18 e as 20 semanas ^{1, 42}. Em casos selecionados poderá ser realizado um ecocardiograma para ajudar a analisar as estruturas cardíacas ¹.

Os níveis de alfafetoproteína materno podem ser medidos entre a 16ª e a 18ª semanas de gestação ⁴⁴.

Aconselhamento pré-natal

O ponto-chave nos casos de mulheres com DMPG e mesmo de mulheres que desenvolvam DMG é a otimização do controlo glicémico, idealmente antes da conceção e com especial importância nas primeiras semanas da gravidez enquanto decorre a embriogénese e organogénese ^{1, 17, 36}. O controlo glicémico rigoroso reduz a morbilidade e mortalidade neonatais, incluindo no que diz respeito às anomalias congénitas, mas também à hiperinsulinemia fetal (após as 28 semanas de gestação) e à macrosomia fetal (após as 32 semanas de gestação) ⁴².

Os valores de glicemia em jejum devem ser 72-90 mg/dL e menos que 126 mg/dL pós-prandial (1,5 horas) ¹.

Para além do supracitado, é recomendada a suplementação de ácido fólico com início antes da concepção e fim na 13ª semana de gestação ¹.

A história clínica detalhada é importante por forma a detetar factores de risco para anomalias estruturais congénitas ou cromossómicas, nomeadamente história familiar ou idade materna avançada.

No entanto, este aconselhamento e a instauração destas medidas torna-se por vezes complicado, uma vez que cerca de metade a dois terços das gravidezes em mulheres diabéticas não é planeada. Adicionalmente, um grupo significativo de mulheres não se apresentam nas consultas de planeamento familiar, sendo mais provável que se tratem de mulheres mais novas, solteiras, fumadoras e de um nível socioeconómico mais baixo ^{1, 44}.

Alcançar e manter a euglicemia é o objetivo principal no acompanhamento de gravidezes complicadas por DMPG e DMG de forma a prevenir as anomalias congénitas.

CONCLUSÃO

Relativamente à associação entre a Diabetes Mellitus pré-gestacional e as malformações fetais, existem uma série de ilações que se poderão retirar desta revisão bibliográfica.

O risco de anomalias congénitas é 1.9 a 10 vezes superior em mulheres grávidas com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2 quando comparado com o risco da população geral, o que representa um desvio padrão 1.7 a 3 vezes superior. Este risco nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 1 é 5.9% (95% IC: 3.2–9.8) e nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2 é 4.4% (95% IC: 2.4–7.3).

A associação entre a Diabetes Mellitus Gestacional e as anomalias fetais mantém-se controversa. Enquanto alguns estudos reconhecem uma associação entre ambas (OR=1.4, 95%, IC: 1.22-1.62), outros estudos atribuem esse aumento de risco ao diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 durante a gravidez. Nestes casos as taxas de malformações congénitas são equiparáveis às de mulheres com Diabetes Mellitus pré-gestacional.

Estudos experimentais evidenciaram a hiperglicemia como o maior teratogéneo em gravidezes diabéticas, uma vez que esta ativa uma série de cadeias moleculares que levam à hipoxia do embrião, à produção de radicais de superóxido mitocondriais, à diminuição da atividade de anti-oxidantes e a um aumento das vias apoptóticas. Atualmente cerca de 3 a 10% de todas a gravidezes estão associadas a valores de glicemia anormais.

As anomalias congénitas ocorrem entre o período periconcepcional e os dois primeiros meses da gestação, durante a organogénese. Mais de 50% destas malformações afeta os sistemas nervoso central (OR= 1.55, 95%, IC 1.13–2.13) e o sistema cardiovascular (OR= 2.20, 95%, IC 1.88–2.58). Existem outras malformações menos frequentes que afetam os sistemas gastrointestinal (OR=0.80, 95%, IC 0.59–1.08), urogenital (OR= 0.88, 95%, IC 0.70–1.11) e musculoesquelético (OR=1.50, 95%, IC 1.11–2.02).

O controlo glicémico materno rigoroso antes e durante a gravidez bem como a suplementação com ácido fólico impõem-se como uma necessidade no acompanhamento destas mulheres, por forma a reduzir o risco de anomalias congénitas.

Apesar de as taxas de complicações fetais nestes casos ter vindo a diminuir consistentemente nas últimas décadas fruto da melhoria dos cuidados de saúde prestados e do acesso da maioria da população aos mesmos, prevê-se um possível aumento das mesmas como resultado do aumento do excesso de peso, obesidade, Diabetes Mellitus e síndrome metabólico (caracterizado por resistência à insulina) na população feminina geral.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de demonstrar o meu profundo apreço e agradecer à Dra. Teresa Loureiro pelo tempo disponibilizado e pela contribuição na realização deste projeto e a todos aqueles que, de forma directa ou indirecta, permitiram e ajudaram na sua concepção.

BIBLIOGRAFIA

- 1 VM Allen, and BA Armson, 'Teratogenicity Associated with Pre-Existing and Gestational Diabetes', *JOGC* (2007), 927-34.
- 2 JL Anderson, DK Waller, MA Canfield, GM Shaw, ML Watkins, and MM Werler, 'Maternal Obesity, Gestational Diabetes and Central Nervous System Birth Defects', *Epidemiol* (2005).
- 3 FM Ashcroft, and P Rorsman, 'Diabetes Mellitus and the B Cell: The Last Ten Years', (2012).
- 4 M. Balsells, A. Garcia-Patterson, I. Gich, and R. Corcoy, 'Major Congenital Malformations in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Diabetes Metab Res Rev*, 28 (2012), 252-7.
- 5 L Bellamy, JP Casas JP, AD Hingorani, and D Williamns, 'Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Lancet* (2009), 1773-9.
- 6 M Brownlee, 'The Pathobiology of Diabetic Complications, a Unifying Mechanism.', *Diabetes*, 54 (2005), 1615-25.
- 7 HJ Bruyere, SA Kargas, and JM Levy, 'The Causes and Underlying Developmental Mechanism of Congenital Cardiovascular Malformations: A Critical Review', *Am J MedGenet Suppl* (1987).
- 8 MI Cedergren, AJ Selbing, and BA Kallen, 'Risk Factors for Cardiovascular Malformation - a Study Based on Prospectively Collected Data', *Scand J Work Environ Health* (2002), 12-7.
- 9 CP Chen, 'Congenital Malformations Associated with Maternal Diabetes', *Taiwanese J Obstet Gynecol* (2005), 1-7.
- 10 Sonia Clapés, Tammy Fernández, and Gipsis Suárez, 'Oxidative Stress and Birth Defects in Infants of Women with Pregestaciontional Diabetes', *MEDICC Review*, 15.

- 11 A Czeizel, 'Maternal Mortality, Fetal Death, Congenital Anomalies and Infant Mortality at an Advanced Maternal Age', *Maturitas*, 73-81.
- 12 D Dabelea, EJ Mayer-Davis, AP Lamichhane, RB D'Agostino, AD Liese, KK Vehik, and et al, 'Association of Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes and Obesity with Type 2 Diabetes in Youth: The Search of Case-Control Study', *Diabetes Care* (2008), 1442-6.
- 13 CL DeSisto, SY Kim, and AJ Sharma, 'Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (Prams), 2007–2010. ', *Prev Chronic Dis* (2014).
- 14 UJ Ericksson, J Cederberg, and P Wentzel, 'Congenital Malformations in Offspring of Diabetic Mothers. Animal and Human Studies', *Rev Endocr Metab Disord*, 79-93.
- 15 T Farrell, L Neale, and T Cundy, 'Congenital Anomalies in the Offspring of Women with Type 1, Type 2 and Gestational Diabetes', *Diabet Med* (2012), 322-6.
- 16 C Ferenzc, JD Rubin, RJ McCater, and EB Clark, 'Maternal Diabetes and Cardiovascular Malformations: Predominance of Double-Outlet Right Ventricle and Truncus Arteriosus', *Teratology*, 319-26.
- 17 LS Fetita, E Sobngwi, P Serradas, F Calvo, and JF Gautier, 'Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring', *J Clin Endocrinol Metab.* (2006), 3718-24.
- 18 A Franzese, G Valerio, NP Ciccarelli, and et al, 'Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in an Infant of a Diabetic Mother', *Diabetes Care* (1997), 676-7.
- 19 A Galindo, AG Burguillo, S Azriel, and Pde L Fuente, 'Outcome of Fetuses in Women with Pregestational Diabetes Mellitus', *J Perinat Med* (2006), 323-31.
- 20 A Garcia-Patterson, K Erdozzain, G Guinovart G, and et al, 'In Human Gestational Diabetes Mellitus Congenital Malformations Are Related to Pre-Pregnancy Body Mass Index and Severity of Diabetes. ', *Diabetologia* (2004), 509-14.
- 21 E Garne, and et al, 'Spectrum of Congenital Anomalies in Pregnancies with Pregestational Diabetes', *Wiley Periodicals* (2012), 94:13440.

- 22 F Giacco, and M Brownlee, 'Oxidative Stress and Diabetic Complications', *Circ Res* (2010), 1058-70.
- 23 American College of Obstetrics and Gynecology, '2001', *Obstet Gynecol*, 30, 525-38.
- 24 M Hunsberger, KD Rosenberg, and RJ Donatelle, 'Racial/Ethnic Disparities in Gestational Diabetes Mellitus: Findings from a Population-Based Survey', *Womens Health Issues* (2010), 323-8.
- 25 IDF, 'International Diabetes Federation - Diabetes Atlas', 6th Edition (2013).
- 26 SE Inzucchi, 'Clinical Practice. Diagnosis of Diabetes.', *N Engl J Med*, 542-50.
- 27 DM Jensen, P Damm, L Moelstead-Pedersen, P Ovesen, JG Westergaard, M Moeller, and H Beck Nielsen, 'Outcomes in Type One Diabetic Pregnancies', *Diabetic Care* (2004), 2819-23.
- 28 SC Kalhan, PS Parimi, and CA Lindsay, 'Pregnancy Complicated by Diabetes Mellitus', *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, 1357-62.
- 29 SD Kicklighter, 'Infant of Diabetic Mother', *Emedicine* (October 26, 2001).
- 30 H King, 'Epidemiology of Glucose Intolerance and Gestational Diabetes in Women of Childbearing Age', *Diabetes Care* (1998).
- 31 O Langer, Y Yogeve, O Most, and EM Xenakis, 'Gestational Diabetes: The Consequences of Not Treating', *Am J Obstet Gynecol* (2005), 989-97.
- 32 O Langer, Y Yogeve, EM Xenakis, and L Brustman, 'Overweight and Obese in Gestational Diabetes: The Impact on Pregnancy Outcome', *Am J Obstet Gynecol* (2005), 1768-76.
- 33 A Lapolla, MG Dalfra, M Bonomo, E Parretti, D Mannino, G Mello, and G Di Cianni, 'Gestational Diabetes Mellitus in Italy: A Multicenter Study', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2009), 149-53.
- 34 LA Lisowski, PM Verheijen, JA Copel, and et al, 'Congenital Heart Disease in Pregnancies Complicated by Maternal Diabetes Mellitus. An International Clinical Collaboration, Literature Review and Meta-Analysis.', *Herz* (2010), 19-26.

- 35 M. R. Loeken, 'Current Perspectives on the Causes of Neural Tube Defects Resulting from Diabetic Pregnancy', *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 135C (2005), 77-87.
- 36 MR Loeken, 'Advances in Understanding the Molecular Causes of Diabetes-Induced Birth Defects', *Soc Gynecol Investig.*
- 37 CA Loffredo, PD Wilson, and C Ferencz, 'Maternal Diabetes: And Independent Risk Factor for Major Cardiovascular Malformations with Increased Mortality of Affected Infants', *Teratology* (2001), 98-106.
- 38 B Metzger, T Buchanan, D Coustan, and et al., 'Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus', *Diab Care* (2007), 251-60.
- 39 D. Mitanchez, A. Burguet, and U. Simeoni, 'Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: Mild Neonatal Effects, a Long-Term Threat to Global Health', *J Pediatr*, 164 (2014), 445-50.
- 40 LL Moore, MR Singer, ML Bradlee, KJ Rothman, and A Milunksy, 'A Prospective Study of the Risk of Congenital Malformations Associated to Obesity and Diabetes Mellitus', *Epidemiology* (2000), 689-94.
- 41 J Nizard, and Y Ville, 'The Fetus of a Diabetic Mother: Sonographic Evalutation', *Semin fetal neonatal Med* (2009), 101-5.
- 42 J. L. Nold, and M. K. Georgieff, 'Infants of Diabetic Mothers', *Pediatr Clin North Am*, 51 (2004), 619-37, viii.
- 43 LA Owens, EP O'Sullivan, B Kirwan, G Avalos, G Gaffney, and F Dunne, 'The Impact of Obesity on Pregnancy Outcome in Glucose-Tolerant Women', *Diabetes Care*.
- 44 G. Passarella, G. Trifiro, M. Gasparetto, G. S. Moreolo, and O. Milanese, 'Disorders in Glucidic Metabolism and Congenital Heart Diseases: Detection and Prevention', *Pediatr Cardiol*, 34 (2013), 931-7.
- 45 J Pederson, 'The Pregnant Diabetic and Her Newborn', *Baltimore: Williams and Wilkins*, 2n edition (1977).

- 46 M Pietryga, J Szczapa, R Biczysko, E Wender-Ozegowska, K Wróblewska, and A Zawiejska, 'Thresold Values of Maternal Blood Glucose in Early Diabetic Pregnancy: Prediction of Fetal Malformations', *Acta Obstet Gynecol Scand* (2005), 17-25.
- 47 SA Rasmussen, SY Chu, SY Kim, CH Schmid, and J Lau, 'Maternal Obesity and Risk of Neural Tube Defects: A Meta-Analysis', *Am J Obstet Gynecol* (2008).
- 48 MA Salih, WR Murshid, and MZ Seidahmed, 'Epidemiology, Prenatal Management, and Prevention of Neural Tube Defects', *Saudi Med J*, 35 (2014).
- 49 MF Sewell, L Huston-Presley, DM Super, and P Catalano, 'Increased Neonatal Fat Mass, Not Lean Body Mass, Is Associated with Maternal Obesity', *Am J Obstet Gynecol* (2006).
- 50 UM Shaefer, G Songster, A Xiang, K Berkowitz K, and T Buchanan T, 'Congenital Malformations in Offspring of Women with Hyperglycemia First Detected During Pregnancy.', *Am J Obstet Gynecol* (1997), 1165-71.
- 51 Quach T Shaw GM, Nelson V, et al. , 'Neural Tube Defects Associated with Maternal Periconceptional Dietary of Simples Sugares and Glycemic Index', *Am J Clin Nutr* (2003), 972-78.
- 52 GM Shaw, EM Velie, and D Schaffer, 'Risk of Neural Tube Deffect-Affected Pregnancies among Obese Women', *JAMA* (1996), 1093-6.
- 53 KJ Stothard, PW Tennant, R Bell, and J Rankin, 'Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis', *JAMA* (2009), 636-50.
- 54 A. Stuart, I. Amer-Wahlin, J. Persson, and K. Kallen, 'Long-Term Cardiovascular Risk in Relation to Birth Weight and Exposure to Maternal Diabetes Mellitus', *Int J Cardiol*, 168 (2013), 2653-7.
- 55 Avisa Tabib, Nooshin Shizard, Sara Sheikhbahaei, Sara Mohammadi, Mostafa Qorbani, Vahid Haghpanah, Farzaneh Abbasi, Shirin Hasani-Ranjbar, and Ramin Baghaei-Tehrani, 'Cardiac Malformations in Fetuses of Gestational and Pre Gestational Diabetic Mothers', *Iran J Pediatr* (2013).

- 56 PW Tennat, J Rankin, and R Bell, 'Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal and Infant Death: A Cohort Study from the North of England', *Hum Reprod* (2011), 1501-11.
- 57 MR Torloni, AP Betrán, BL Horta, MU Nakamura, AN Atallah, AF Moron AF, and et al., 'Pregnancy Bmi and the Risk of Gestational Diabetes: A Systematic Review of the Literature with Meta-Analysis', *Obes Rev* (2009), 194-203.
- 58 JA Widness, 'Fetal Risks and Neonatal Complications of Diabetes Mellitus and Metabolic and Endocrine Disorders.', *Endocrine disorders in pregnancy* (1989), 273-97.
- 59 C Wren, G Birrell, and G Hawthorne, 'Cardiovascular Malformations in Infants of Diabetic Mothers', *Heart* (2003), 1217-20.
- 60 Y Wu, M Viana, S Thirumangalathu, and MR Loeken, 'Amp-Activated Protein Kinase Mediates Effects of Oxidative Stress on Embryo Gene Expression in a Mouse Model of Diabetic Embryopathy.', *Diabetologia*, 245-54.
- 61 L Xiang, J Dearman, SR Abram, C Carter, and RL Hester, 'Insuline Resistance and Impaired Functional Vasodilation in Obese Zucker Rats', *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2008).
- 62 S. Zabihi, and M. R. Loeken, 'Understanding Diabetic Teratogenesis: Where Are We Now and Where Are We Going?', *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 88 (2010), 779-90.

ANEXO I – Normas Editoriais da Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Órgão oficial da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia
Official journal of the Federation of Portuguese Societies of Obstetrics and Gynecology

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em www.editorialmanager.com/aogp.
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
 - ESTUDO ORIGINAL
 - ARTIGO DE REVISÃO
 - CASO CLÍNICO
 - ARTIGO DE OPINIÃO
 - CARTA AO EDITOR

Uma sub-secção dos artigos de opinião intitulada "Para lá da Ciência" permite a submissão de textos sobre a vivência pessoal na área da Obstetrícia e Ginecologia e sobre aspectos históricos da Obstetrícia/Ginecologia Portuguesa.

3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro** e **último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado "responsável pela correspondência" e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras tratando-se de estudos originais e 150 palavras nos restantes. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims**, **Study Design**, **Population**, **Methods**, **Results**, and **Conclusions**.
 - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.

INFORMATION FOR AUTHORS

GENERAL RULES FOR SUBMITTING ARTICLES

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

ONLINE SUBMISSION OF ARTICLES

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: www.editorialmanager.com/aogp.
2. The journal accepts five different types of articles:
 - ORIGINAL STUDY
 - REVIEW ARTICLE
 - CASE REPORT
 - OPINION ARTICLE
 - LETTER TO THE EDITOR

A sub-section of opinion articles entitled "Beyond Science" allows the submission of texts reporting personal experiences in the field of Obstetrics and Gynecology and historical aspects of the speciality in Portugal.

3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as "responsible for correspondence" and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words for original studies and 150 words for all other submissions. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:
 - **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims**, **Study Design**, **Population**, **Methods**, **Results**, and **Conclusions**.
 - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 characters in length, including spaces.

8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.

9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.

2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman** de **11 pontos**.

3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
- **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.

4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.

5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.

6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.

7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parentesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo ^{1,2,3}. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista des referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Todos os autores deverão ser citados

Exemplo de artigos publicados em revistas:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

Exemplo de Capítulos de livros:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, assinado por todos.

8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.

9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT, TABLES AND FIGURES

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.

2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.

3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:

- **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
- **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
- **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
- **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.

4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.

5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.

6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.

7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.

8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.

9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e. ^{1,2,3}. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. All authors must be cited.

Example of articles published in scientific journals: Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

Example of Book chapters: Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, signed by all.

CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.
2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

LETTERS TO THE EDITOR

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.
2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.