

# **Amamentação e Diabetes na Gravidez**

**Cátia Daniela do Sacramento Sequeira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

**Abril de 2022**



## **Dedicatória**

A todos os que não desistem dos seus sonhos.



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Dr. José Alberto Fonseca Moutinho, por toda a dedicação, orientação e disponibilidade prestados durante a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, irmão e sobrinhos, pelo amor e apoio incansável nos bons e maus momentos e por acreditarem em mim.

Ao meu companheiro de todas as horas, Diogo, pelo apoio incondicional e por me motivar a ser melhor todos os dias.

Aos meus amigos de infância por estarem sempre comigo, pelas palavras de força e por compreenderem a minha ausência, por vezes necessária ao longo destes seis anos.

Aos amigos da Covilhã, por terem partilhado esta aventura comigo, por todo o carinho, paciência e por todas as memórias que vou levar comigo para sempre.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Covilhã, que foram casa durante 9 anos da minha existência.

A todos, o meu muito obrigada.



## Resumo

**Introdução:** A diabetes gestacional (DG) é o distúrbio metabólico mais comum durante a gravidez. Os dados mais recentes de Portugal apontam que 8,8% das grávidas desenvolveram DG em 2018 e a sua incidência parece ter vindo a crescer em resposta ao aumento da obesidade, inatividade física e idade materna nas últimas décadas. A DG é o resultado da disfunção patológica das células  $\beta$  num ambiente de resistência crónica à insulina, característico da grávida. A amamentação materna traz vantagens quer para a mulher quer para o recém-nascido, no entanto ainda não é clara a influência da DG neste processo, nem os seus benefícios específicos na prevenção da diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

**Objetivo:** Conhecer a evidência científica atual relativamente à influência da DG na amamentação e à influência da amamentação no risco futuro de DM2 em mulheres com DG prévia.

**Metodologia:** Realizou-se uma revisão da literatura científica nas bases de dados *PubMed* e o *Google Scholar* e utilizaram-se as seguintes palavras-chave: “*diabetes*”, “*gestational diabetes*”, “*gestational diabetes mellitus*”, “*type 2 diabetes*”, “*breastfeed*”, “*breast milk*” e “*lactation*”.

**Resultados:** Constatou-se em vários artigos que as mulheres com DG apresentaram menor taxa de amamentação exclusiva e que a duração de amamentação foi inferior à de mães saudáveis. Um dos motivos reportados é o atraso na lactogénese II, que se caracteriza como a sensação de “ingurgitamento mamário” referida pela mulher, que ocorre mais de 72h após o parto e que dificulta o início da amamentação. A DG mal controlada também é responsável por complicações perinatais e pelo aumento da necessidade de cuidados especiais para o recém-nascido, o que contribui para o afastamento materno-infantil e consequentemente para a introdução precoce do leite de fórmula que tem implicações na adesão à amamentação. As mulheres com DG parecem ter ainda um risco 10 vezes superior de desenvolver DM2 no futuro. Foram reportados efeitos benéficos da amamentação na diminuição deste risco, possivelmente por permitir preservar a integridade funcional das células  $\beta$  durante mais tempo. Assim, apesar da clara necessidade e importância da amamentação nestas mulheres, são também estas as que experienciam mais dificuldades à sua iniciação e manutenção quando comparado com mulheres saudáveis.

**Conclusão e perspectivas futuras:** Concluiu-se que existe evidência científica robusta que permite afirmar que a amamentação materna reduz o risco de DM2 ao longo da vida da mulher, e que a DG, especialmente se mal controlada, influencia

negativamente a amamentação materna. Como tal, é importante apostar no diagnóstico precoce e no adequado controlo da glicemia da grávida com DG, pois irá provavelmente potenciar uma maior adesão e duração da amamentação materna. É importante ainda promover a literacia das grávidas quanto aos benefícios da amamentação para as próprias, além dos já conhecidos para a criança e sensibilizar os profissionais de saúde para um acompanhamento mais individualizado e para o incentivo da amamentação materna, em especial nesta população.

## **Palavras-chave**

Diabetes; diabetes gestacional; diabetes mellitus tipo 2; amamentação; aleitamento materno

## Abstract

**Introduction:** Gestational diabetes (GD) is the most common metabolic disorder during pregnancy. The most recent data from Portugal show that 8.8% of pregnant women developed GD in 2018 and its incidence seems to have been growing in response to the rise in obesity, physical inactivity, and maternal age in recent decades. GD is the result of pathological dysfunction of  $\beta$  cells in an environment of chronic insulin resistance, characteristic of pregnant women. Breastfeeding brings advantages to both woman and the newborn, however the influence of GD in this process is not yet clear, nor its specific benefits in the prevention of type 2 diabetes mellitus (DM2).

**Objective:** The main objective of the present investigation was to find out the current scientific evidence regarding the influence of GD on breastfeeding and the influence of breastfeeding on the future risk of DM2 in women with previous GD.

**Methods:** A review of the scientific literature was conducted in PubMed and Google Scholar databases and the following keywords were used: "diabetes", "gestational diabetes", "gestational diabetes mellitus", "type 2 diabetes", "breastfeed", "breast milk" and "lactation". Priority was given to the most recent articles written in English, Portuguese, Spanish and French.

**Results:** It was found in several articles that women with GD had a lower rate of exclusive breastfeeding, and that the duration of breastfeeding was shorter than healthy mothers. One of the reasons reported is the delay in lactogenesis II, which is defined as the sensation of "breast engorgement" reported by the woman, which occurs more than 72 hours after delivery and makes it difficult to start breastfeeding. Poorly controlled GD is also responsible for perinatal complications and the increased need for special care for the newborn, which contributes to maternal and child distancing and, consequently, to the early introduction of formula milk, which has implications for breastfeeding adherence. Women with GD appear to have a 10-fold increased risk of developing DM2 in the future. Beneficial effects of breastfeeding have been reported to reduce this risk, possibly because it allows to preserve the functional integrity of  $\beta$  cells for a longer time. Thus, despite the clear need and importance of breastfeeding in these women, they are also the ones who experience more difficulties in its initiation and maintenance when compared to healthy women.

**Conclusion and future perspectives:** This study allowed us to conclude that there is robust scientific evidence that supports the allegation that breastfeeding reduces the risk of DM2 throughout a woman's life, and that GD, especially if poorly controlled, negatively influences breastfeeding. As such, it is important to focus on early diagnosis

and adequate glycemic control of pregnant women with GD, as it will likely enhance greater adherence and duration of breastfeeding. It is also important to promote the literacy of pregnant women regarding the benefits of breastfeeding for them, in addition to those already known for the child, and to raise awareness of health professionals to adopt a individualized follow-up and to encourage breastfeeding, especially in this population.

## **Keywords**

Diabetes, gestational diabetes; type 2 diabetes mellitus; breastfeeding

# Índice

Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Palavras-chave .....	viii
Abstract.....	ix
Keywords .....	x
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas .....	xv
Lista de Acrónimos .....	xvii
1. Introdução .....	1
1.1 Diabetes Gestacional.....	2
1.1.1 Epidemiologia .....	3
1.1.2 Fisiopatologia .....	3
1.1.3 Diagnóstico .....	6
1.1.4 Fatores de Risco.....	9
1.1.5 Complicações .....	9
1.1.6 Tratamento .....	11
1.2 Amamentação.....	12
1.2.1 Definição .....	12
1.2.2 Epidemiologia .....	12
1.2.3 Fisiologia da lactogénese.....	13
1.2.4 Importância do Aleitamento Materno .....	15
2. Objetivos .....	19
3. Metodologia .....	21
4. Resultados e Discussão.....	23
4.1 Influência da diabetes gestacional na amamentação.....	23
4.2 Influência da amamentação no risco futuro de diabetes tipo 2 na mulher .....	26
5. Conclusão e Perspetivas futuras .....	29
6. Referências Bibliográficas .....	33



## Lista de Figuras

Figura 1 - Prevalência média global de DG em 2005-2018 .....	3
Figura 2 - Patofisiologia da DG .....	5
Figura 3 - Orgãos envolvidos na patofisiologia da DG .....	6
Figura 4 - Esquema representativo do procedimento a adotar relativamente ao rastreio de DG na grávida.....	8
Figura 5- Potencial mecanismo envolvido nos efeitos a curto-prazo da amamentação no metabolismo da glicose e do efeito a longo prazo no desenvolvimento de DM2.....	27



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores de glicemia de referência para definir diabetes gestacional e diabetes na gravidez .....	7
Tabela 2 - Valores de glicemia de referência na PTGO para diagnóstico de DG .....	7
Tabela 3 - Valores de glicemia de referência na PTGO para reclassificação de DG .....	8



## Lista de Acrónimos

OND	Observatório Nacional de Diabetes
DG	Diabetes Gestacional
RN	Recém-Nascido
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
OMS	Organização Mundial de Saúde
SNS	Serviço Nacional de Saúde
HLP	Hormona Lactogénica Placentária
IRS-1	Substrato do recetor da insulina 1
GLUT4	Transportador de Glucose tipo 4
Kcnq1	Canal de potássio
GLUT1	Transportador de Glucose tipo 1
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
IMC	Índice de Massa Corporal
SDR	Síndrome de dificuldade respiratória
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
EUA	Estados Unidos da América
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
SWIFT	<i>Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes</i>
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
IHAB	Iniciativa Hospital Amigo dos Bebés



# 1. Introdução

A prevalência de diabetes *mellitus* tem vindo a aumentar, sendo que neste momento afeta mais de 463 milhões de pessoas, o que corresponde a 9,3% da população mundial. No último estudo do Observatório Nacional da Diabetes (OND) em Portugal, em 2018, esta patologia atingia 13,6% da população. (1)

A diabetes gestacional (DG) é um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticada ou detetada pela primeira vez no decurso da gravidez e é o distúrbio metabólico mais comum nesta fase da vida da mulher. Os dados mais recentes de Portugal apontam que em 2018, 8,8% das grávidas desenvolveram DG, e a sua incidência crescente correlaciona-se com o aumento da obesidade, inatividade física e idade materna nas últimas décadas. (1)

Atendendo ao impacto da DG no prognóstico da gravidez, na morbilidade perinatal e no desenvolvimento de doenças crónicas no futuro, e ainda o seu elevado custo económico, tem sido dada especial atenção ao aumento da prevalência desta complicação comum da gravidez. (1)

A glicemia materna assume um papel central nas consequências da doença. Se esta estiver controlada, o risco de complicações para o recém-nascido (RN) diminui significativamente. No entanto, um mau controlo, levaria à hiperglicemia materna que é responsável por importantes efeitos para o RN: macrossomia, traumatismo durante o parto, hipoglicemia e hiperbilirubinémia. Estudos referem ainda uma associação entre a DG e um risco aumentado de obesidade e de perturbações do metabolismo da glicose durante a infância e a vida adulta dos descendentes. (2,3)

As consequências da doença para o RN são mais conhecidas, no entanto, a DG tem também efeitos nocivos para a saúde das mulheres, nomeadamente o risco aumentado de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) nos anos posteriores à gravidez. Ainda assim, a maioria das mulheres com esta patologia geralmente normaliza a glicemia no pós-parto. (1,4)

Nas mulheres com DG, o aleitamento materno tem sido recomendado como prática benéfica no pós-parto, pois contribui para a prevenção e atraso do desenvolvimento de DM2. Porém, a DG está frequentemente associada a um atraso na lactogénese nestas mulheres, o que consequentemente causa uma menor taxa de

aleitamento materno predominante durante o internamento hospitalar em comparação às mulheres sem DG. (5,6)

Os benefícios da amamentação são amplamente conhecidos e a sua prática oferece vantagens tanto para a mulher como para a criança, no entanto a maior parte da literatura salienta apenas os benefícios do leite materno para a criança, sendo os benefícios da amamentação na saúde materna negligenciados. (7) A prova disso é um estudo desenvolvido por Azevedo *et al* que revelou que 69,8% das mulheres desconhecia estas mesmas vantagens. (8)

Tendo em conta a crescente prevalência da DG e o pouco interesse que a amamentação tem motivado na investigação sobre a prevenção da Diabetes, afigura-se oportuno aprofundar o assunto, no sentido de tirar conclusões para a melhoria da prática clínica.

Assim, pretende-se conhecer a estreita relação entre a DG e a amamentação. Os efeitos desta patologia e o seu impacto na amamentação, e como a amamentação pode ser benéfica não só para a saúde imediata e futura do RN mas também para a saúde da mulher, nomeadamente na diminuição do risco de desenvolver diabetes no futuro.

### 1.1 Diabetes Gestacional

O termo “diabetes gestacional” é atribuído ao autor Carrington em 1957. A DG define-se, segundo o mais recente consenso português sobre a DG, como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticado ou detetado pela primeira vez no decurso da gravidez. A hiperglicemia é consequência da deficiência insulínica. Essa deficiência pode ser decorrente da produção pancreática reduzida, de inadequada liberação e/ou da resistência periférica à insulina.(9)

Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS) diferenciou o termo “Diabetes Gestacional” de “Diabetes *Mellitus* na Gravidez”, por apresentar valores glicémicos intermédios entre os níveis considerados normais na gravidez e os que excedem os limites diagnósticos para a população não grávida. Esta subdivisão dá relevância a um subtipo menos frequente, mas mais grave, a Diabetes *Mellitus* na Gravidez que, apesar de ser igualmente diagnosticada na gravidez em curso, pode refletir a existência de uma diabetes não diagnosticada antes desta. (9)

### 1.1.1 Epidemiologia

A prevalência de DG é muito variável em todo o mundo, estimada entre 1% e >30%. Estes valores disparem devem-se à falta de uniformidade quanto ao rastreio e aos critérios de diagnóstico e ao facto de a definição de DG ter vindo a sofrer alterações ao longo do tempo. (10) Um artigo analisou a prevalência de DG entre 2005 e 2015 em vários países usando os mesmos critérios, concluindo que o Médio Oriente e o Norte de África apresentavam a maior prevalência de DG sendo em média de 15,2%, e a Europa, com 6,1% de média, tinha a menor prevalência. A prevalência média em várias áreas geográficas do mundo pode ser consultada na figura 1. (11)

Em Portugal, segundo o OND, a prevalência estimada de diabetes, em 2018, na população entre 20-79 anos foi de 13,6%, sendo que apenas 56% destes estavam diagnosticados. Já a prevalência de DG tem vindo a aumentar, sendo de 3,9% em 2009 (ainda usando o método de rastreio antigo) e de 8,8% da população parturiente do Serviço Nacional de Saúde (SNS), em 2018. Além disso é de salientar o incremento desta prevalência para 17,7% em mulheres com mais de 40 anos, no ano de 2018. (1)

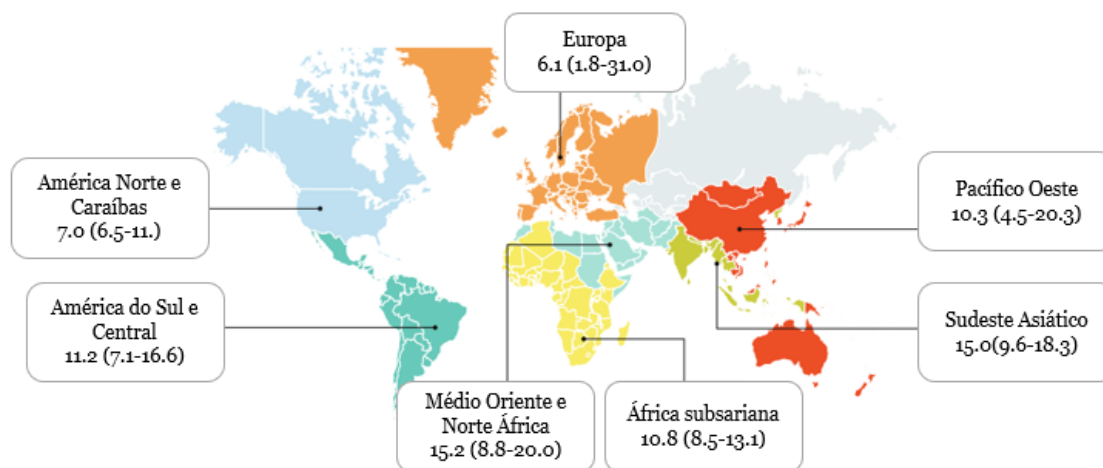


Figura 1 –Prevalência média global de DG em 2005-2018. Adaptado de (11).

### 1.1.2 Fisiopatologia

#### *Alterações normais na gravidez*

Para atingir os níveis de energia adequados para o feto e para a mulher, a produção basal de glicose aumenta em 30% nas grávidas saudáveis, até ao final da gestação. No entanto a concentração de glicose vai diminuindo ao longo da gravidez, devido ao aumento do volume plasmático logo no início da gestação e ao maior consumo de glicose no final da gestação. Numa grávida saudável há uma diminuição em 50% da sensibilidade à insulina, no entanto existe um aumento compensatório da secreção dessa hormona pelas células  $\beta$  pancreáticas, que ficam hipertrofiadas. Esta insulinoresistência tem como objetivo aumentar a glicose que chega ao feto. (11,12)

A placenta, órgão formado durante a gravidez que permite a comunicação materno-fetal, além das funções nutritivas, protetoras e imunológicas, produz hormonas comprovadamente implicadas no processo de resistência à insulina, nomeadamente a progesterona, que faz aumentar a produção e libertação de insulina pelo pâncreas, o cortisol, que aumenta a resistência das células e a produção hepática de glucose e a hormona lactogénica placentária (HLP) que faz aumentar a libertação de ácidos gordos e lípidos e, portanto, está aumentada quando a glucose está baixa o que causa um aumento da produção de insulina pelo pâncreas. (13)

A insulina tem um papel fulcral na regulação dos níveis de glucose no sangue, sendo responsável por estimular estas moléculas a entrar nas células. A sua ação é mediada pelo seu recetor que se encontra na membrana plasmática. Quando o recetor se liga à insulina, uma cascata de reações ocorre e este fica ativo. Dentro da célula alguns elementos são fosforilados pelo recetor ativado, nomeadamente o substrato do recetor da insulina 1 (IRS-1), sendo posteriormente ativadas outras vias que culminam com a translocação do transportador de glucose 4 (GLUT4) para a membrana. O recetor GLUT4 é responsável pela entrada de glicose nas células e é mais abundante nas células musculares esqueléticas. (14,15)

### *Alterações da diabetes gestacional*

A DG é o resultado da disfunção das células  $\beta$  num ambiente de resistência crónica à insulina durante a gravidez.

A disfunção das células  $\beta$  parece resultar da exposição prolongada e excessiva à produção de insulina em resposta à hiperglicemia, no entanto, o mecanismo exato é complexo e variável. Os defeitos podem ocorrer em várias etapas do processo, contudo, a maioria relaciona-se com o canal de potássio (Kcnq1) e com a glucocinase. A disfunção impede a adequada compensação face ao aumento de resistência à insulina típico numa gravidez normal, o que resulta em hiperglicemia. E assim começa um ciclo vicioso de hiperglicemia, insulinoresistência e disfunção de células  $\beta$ , com consequências graves para a mulher e para o feto quando não tratado. (15)

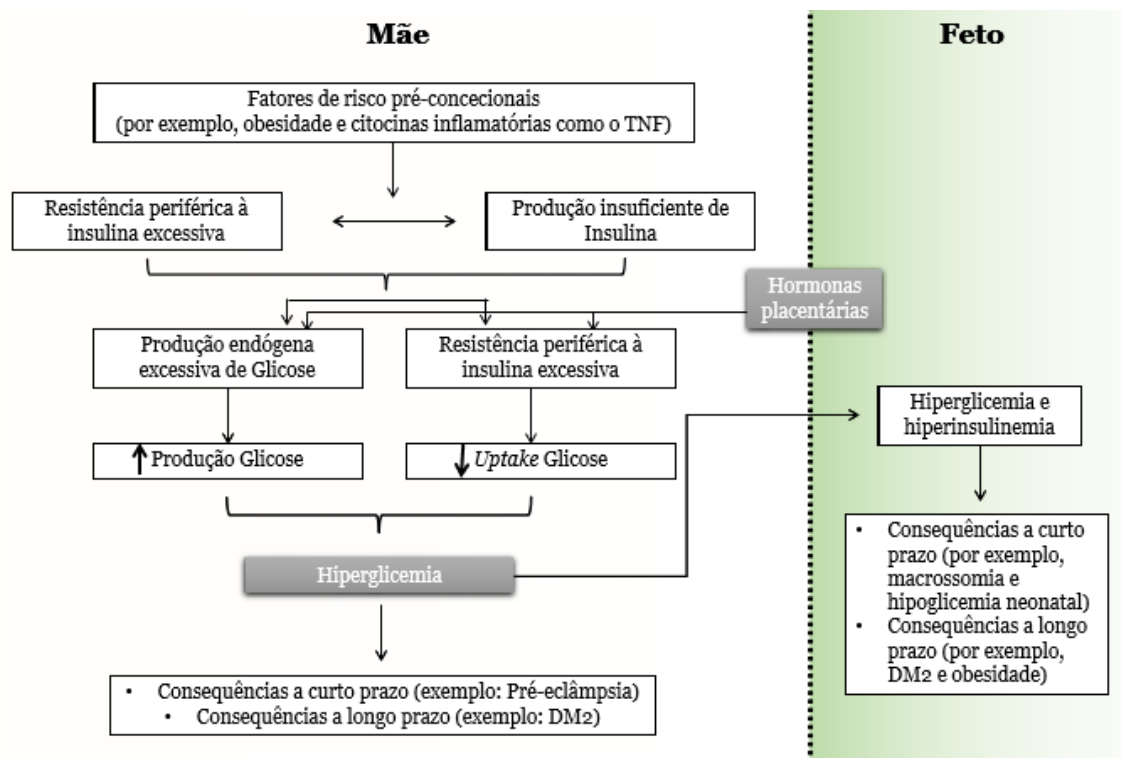


Figura 2- Patofisiologia da DG. Adaptado de (11)

A resistência à insulina ocorre quando as células deixam de responder adequadamente à insulina, devido a uma falha na cascata de sinalização, que faz com que o transportador GLUT4 não migre para a membrana das células. Assim sendo, o *uptake* de glicose fica reduzido em aproximadamente 54% nas mulheres com DG quando comparadas com uma gravidez normal. Muitos fatores influenciam esta cascata nomeadamente as citocinas pró-inflamatórias e a adiponectina (15).

Alguns estudos indicam ainda que nas grávidas com DG, a quantidade de substrato IRS-1 está diminuída em 30-50% nas células músculo-esqueléticas, o que resulta numa absorção menor de glicose pelas células. (14)

A insulina não atravessa a membrana placentária, mas a glicose atravessa por difusão facilitada através do transportador de glicose 1 (GLUT1), que funciona independentemente da insulina, ao contrário do GLUT4. O aumento dos níveis de GLUT1 na DG e a sua distribuição maioritária na membrana basal da placenta podem levar a um aumento da transferência de glicose da circulação materna para a circulação fetal. (16)

Além do referido, outros órgãos contribuem para a patofisiologia da DG, tal como pode ser consultado na figura 3.

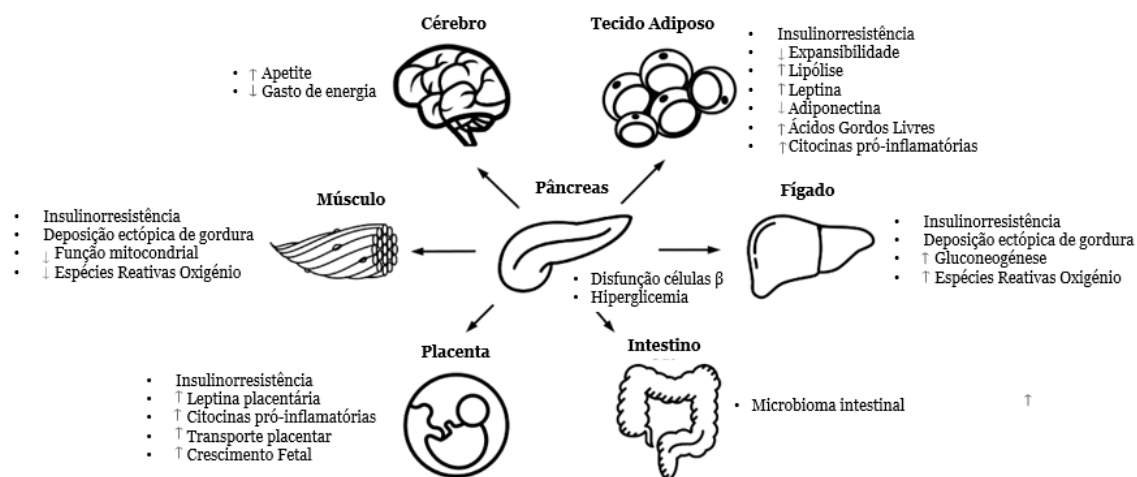


Figura 3 – Órgãos envolvidos na fisiopatologia da DG. Adaptado de (15)

### 1.1.3 Diagnóstico

A identificação correta das mulheres grávidas com DG tem uma importância crítica, pois um tratamento precoce apropriado permite reduzir as complicações gestacionais.

Até 2010, os critérios mais utilizados para do diagnóstico de DG eram os apresentados pela OMS e pela *American Diabetes Association* (ADA). Contudo, os resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO), publicado em 2008 resultaram em novas recomendações para o diagnóstico de DG pelo *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG), que propôs a adoção dos valores de glicemia em jejum, adotados atualmente em Portugal e na maioria dos países. No entanto, a utilização destes critérios não reúne o consenso mundial. (15,17)

Após a publicação do consenso do IADPSG, alguns desafios tornaram-se evidentes, sendo o principal deles o aumento significativo do número de mulheres que passaram a ser classificadas como portadoras de DG. Na própria coorte do estudo HAPO, a prevalência de DG passou a ser de 17,8% (3).

Segundo a Norma 007/2011 da Direção Geral de Saúde (DGS) “Diagnóstico e Conduta na Diabetes Gestacional”, o diagnóstico da diabetes durante a gravidez tem um impacto significativo em vários aspetos da saúde materno-infantil e na saúde futura da mulher, nomeadamente na redução da morbilidade materna e da morbimortalidade perinatal, na identificação de mulheres com risco acrescido de diabetes e na programação fetal intrauterina. (18)

Em Portugal o diagnóstico e deteção de anomalias da glicemia ocorre em duas fases:

1. Na primeira consulta de vigilância pré-natal, onde deve ser requisitada a glicémia plasmática em jejum. O diagnóstico de diabetes gestacional é feito caso se obtenham valores de glicémia entre 92 mg/dl e 126 mg/dl. Neste caso não será necessária a realização de uma Prova Tolerância à Glicose Oral (PTGO). Caso se obtenham valores normais de glicémia (<92mg/dl) deve fazer-se uma PTGO com sobrecarga de 75 g de glicose entre as 24-28 semanas. (18)

Tabela 1 - Valores de glicemia de referência para definir diabetes gestacional e diabetes na gravidez. (18)

Glicémia plasmática em jejum	
< 92 mg/dl (5,1 mmol/L)	Normal
≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/L) e < 126 mg/dl (7 mmol/L)	Diabetes Gestacional
≥ 126 mg/dl (7 mmol/L)	Diabetes <i>Mellitus</i> na gravidez (diabetes prévia)
>200 mg/dl (11,1 mmol/L) ocasional HbA1c > 6,5%	

2. Entre as 24-28 semanas de gestação deve ser pedida uma PTGO com 75g de glicose. Deve ser realizada em todas as grávidas, exceto naquelas já diagnosticadas com DG ou diabetes *mellitus* prévia. Nesta análise, 75 g de glicose são diluídas em 300 ml de água com determinações da glicemia às 0, 1 e 2 horas. A prova deve ser feita de manhã, após um jejum de pelo menos 8 horas, mas não superior a 14, 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 diários. Durante a prova a grávida deve manter-se em repouso. A alteração de um dos valores faz o diagnóstico de DG. (17,18)

Tabela 2- Valores de glicemia de referência na PTGO para diagnóstico de DG. (18)

Hora	Glicémia plasmática
0	≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/L)
1	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
2	≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/L)

Na figura seguinte apresenta-se um resumo do procedimento adequado.

## Amamentação e Diabetes na Gravidez

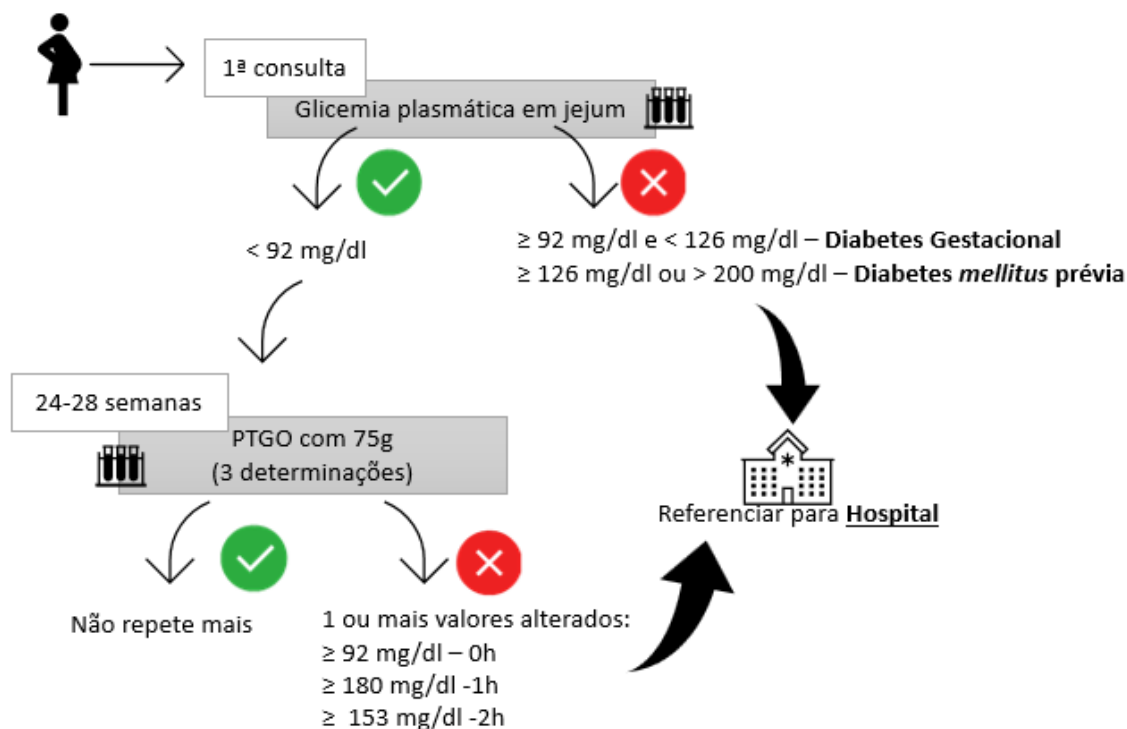


Figura 4 – Esquema representativo do procedimento a adotar relativamente ao rastreio de DG na grávida.

Quando é feito o diagnóstico de DG ou provável diabetes prévia seja no primeiro trimestre ou às 24-28 semanas de gestação, a grávida deve ser referenciada a uma consulta hospitalar de Medicina Materno-Fetal para a Diabetes, e esta não deve demorar mais de 8 dias após a referenciação para ser efetivada. (18)

A norma da DGS refere ainda que mulheres diagnosticadas com DG devem realizar uma PTGO com 75g de glicose 6-8 semanas após o parto de modo a fazer uma reclassificação da doença. Refere que devem ser feitas duas determinações, uma às 0h e outra às 2h. A classificação é feita de acordo com os valores da tabela 3. (18)

Tabela 3 – Valores de glicemia de referência para a PTGO de reclassificação de DG. (18)

Classificação	Jejum		2 horas após
Normal	< 110 mg/dl (6,1 mmol/L)	E	< 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
Anomalia da Glicemia de Jejum (AGJ)	≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/L) e < 126 mg/dl (7 mmol/L)	E	< 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
Tolerância Diminuída à Glicose (TDG)	< 126 mg/dl (7 mmol/L)	E	≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/L) e < 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
Diabetes <i>Mellitus</i>	≥ 126 mg/dl (7 mmol/L)	OU	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Mesmo com glicémia normal, segundo a referida norma, mulheres que tiveram DG devem fazer posteriormente determinações da glicémia plasmática em jejum anualmente, pois têm risco aumentado de desenvolver diabetes *mellitus*, e devem ainda ser alertadas para a importância da consulta pré-concepcional antes da próxima gravidez, dado que a probabilidade de recorrência é entre 30-50%. (18)

A nível global, nenhum protocolo ou critérios de diagnóstico tiveram aceitação generalizada, o que torna difícil a comparação internacional relativamente à prevalência.

#### 1.1.4 Fatores de Risco

A DM2 tem vindo a diagnosticar-se cada vez mais, consequência da alteração global para um estilo de vida ocidental com excessos alimentares e sedentarismo. Estes comportamentos contribuem também para o aumento dramático na incidência de DG. No entanto, a prevalência é muito variável em todo o mundo e estas diferenças estão relacionadas não só com o método diagnóstico, mas também com as diferentes distribuições étnicas, com associações genéticas e familiares, assim como com fatores de risco subjacentes à doença. (19,20)

Alguns estudos epidemiológicos identificaram fatores de risco relevantes para a doença como a idade materna avançada, sendo que acima dos 40 anos há um risco 2 vezes maior de DG em comparação com mulheres com menos de 30 anos. (21)

A obesidade e excesso de peso (índice de massa corporal (IMC) > 25 kg m<sup>2</sup>) prévios à gravidez e o aumento excessivo de peso durante a gravidez, são os fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de DG. (22)

A história prévia de DG e história familiar de DM2 também são fatores de risco bem conhecidos. Alguns autores apontam a paridade, gravidez múltipla, gravidez prévia de RN macrossómico, fatores psicossociais como a depressão durante a gravidez, e o tabagismo também foram indicados como fatores de risco significativos. (11)

Assim, as mulheres de baixo risco para desenvolvimento de DG não pertencem a um grupo étnico de elevada prevalência, não possuem parentes em primeiro grau com diabetes *mellitus*, têm idade inferior a 25 anos, IMC normal antes da gestação, peso normal ao nascimento, não têm história de complicações obstétricas e intolerância à glicose.(20)

#### 1.1.5 Complicações

A hiperglicemia está associada a vários efeitos adversos na gravidez tanto a curto como a longo prazo para a mãe e para o feto e RN. (2,11,23)

Apesar destes efeitos estarem diretamente relacionados com o controle glicêmico durante a gravidez, alguns estudos indicam que mesmo com a glicemia controlada, a frequência de complicações perinatais é maior na população com DG. (24)

O estudo HAPO teve grande relevância nesta área pois permitiu perceber a história natural da DG não tratada. Algumas das suas conclusões vão ser apresentadas de seguida. (3)

### *Complicações para o feto e RN*

Sabe-se que o risco de malformações congénitas está aumentado na presença de diabetes mellitus prévia à gravidez, no entanto, ainda é controverso se há também um risco aumentado na DG. Uma meta-análise concluiu que o risco é discretamente superior ao do grupo controlo, no entanto bastante inferior ao risco de malformações congénitas em RN de mães com diabetes prévia à gravidez. (25)

Os recém-nascidos de mães com gravidez complicada por DG têm um risco aumentado de macrossomia, ou seja, peso à nascença superior a 4000g, o que consequentemente pode levar a múltiplas complicações como a distocia de ombro, lesão do plexo braquial ou paralisia de *Erb-Duchenne*, quando comparado com grávidas com fetos de tamanho normal. Estas complicações propiciam o aumento da admissão em unidade de cuidados intensivos neonatais. (3,26)

Alguns autores propõem que a macrossomia é efeito direto da hiperglicemia materna que promove no feto um estado de hiperinsulinismo. Além disso, a hiperinsulinemia é ainda responsável por alterações na síntese de surfactante pulmonar o que predispõe ao SDR, uma condição ameaçadora de vida no período neonatal que pode conduzir à morbidade do feto e à sua admissão em unidade de cuidados intensivos neonatais. Há ainda um maior risco de hipoglicémia neonatal que se deve à cessação súbita do aporte de glicose pela mãe ao feto no parto e à manutenção do hiperinsulinismo, como tal, os RN de mães com DG têm de fazer medição da glicemia após o parto. Há ainda risco de hiperbilirubinémia. (24)

A longo prazo, os filhos de mães com DG têm maior risco de desenvolver obesidade e diabetes, tal como veio a demonstrar o estudo HAPO, apesar de a obesidade materna também ser um fator relevante para a obesidade do filho. (11) (27,28)

### *Complicações para a mulher*

As mulheres com DG estão também sujeitas a maior risco de complicações perinatais, nomeadamente cardiovasculares, como a hipertensão gestacional e a pré-

eclâmpsia. Outras complicações possíveis são o parto pré-termo e polihidrâmnios. (11,20,29)

*Gorgal et al.* reportou ainda que a DG é um fator de risco para cesariana não eletiva, tendo as mulheres com esta patologia um risco aumentado de 52% de ter um parto por cesariana quando comparado com mulheres sem DG. (30)

Mas a DG não está apenas associada a efeitos adversos a curto prazo como os referidos previamente. Está também provado que aumenta o risco de doença materna a longo prazo, sendo responsável por um risco de recorrência de DG numa futura gestação, que varia entre 30-84%. O preditor mais consistente de futura recorrência parece ser a etnicidade/raça não-branca. (31)

A DG pode ainda aumentar o risco de síndrome metabólico na mulher, que se caracteriza por obesidade central, hipertensão, insulinoresistência e dislipidemia.(32)

Alguns artigos referem que pode haver um aumento do risco de malignidade, problemas oftalmológicos e doença renal. (33)

Muitos estudos reportam ainda que mulheres com antecedentes de DG exibem um risco aumentado de desenvolvimento de DM2 após a gestação. No entanto, a magnitude do risco estimado é variável entre eles, em grande parte devido às diferentes metodologias utilizadas nos estudos. Uma revisão sistemática recente concluiu que pacientes com DG têm um risco 10 vezes maior de desenvolver DM2 quando comparado com mulheres normoglicêmicas. (34)

### 1.1.6 Tratamento

Estudos recentes demonstraram que mulheres com DG não tratada tinham taxas superiores de morbimortalidade materna e fetal. A evidência também é clara ao constatar que o tratamento adequado da DG pode reduzir estas complicações. A primeira intervenção recomendada é a alteração do estilo de vida, com aconselhamento dietético e prática de exercício físico juntamente com a monitorização frequente da glicemia. Se estas medidas forem insuficientes deve instituir-se terapia farmacológica, sendo a terapêutica de primeira linha a insulina subcutânea, pois não atravessa a placenta e não é nociva para o feto. No entanto, a insulina é de difícil administração, exige um grau elevado de educação do utente para ser segura e há risco elevado de causar hipoglicemias. (2,35) Como tal tem sido estudado o uso de antiglicemiantes orais em grávidas pois parece ser mais vantajoso em termos de conforto para o utente. Segundo o ultimo Consenso da Diabetes Gestacional, até à data parece não haver diferença na evolução da gravidez e complicações neonatais, nem foram demonstrados efeitos teratogénicos com o uso de metformina apesar de esta atravessar a placenta.(9)

Um ensaio clínico randomizado concluiu que o tratamento da DG e controlo da glicémia com recurso a aconselhamento dietético, monitorização de glucose e terapia com insulina reduz de 4% para 1% o risco de complicações perinatais sérias (morte, distocia ombro, paralisia do nervo) e aumenta a qualidade de vida da mulher. (36)

O foco da prevenção precisa de ser a pré-conceção ou o início da gestação para que se atinja a esperada redução tanto na prevalência como nas complicações da mesma.

Vários autores estão a estudar a influência de probióticos e da suplementação com inositol, com resultados promissores, no entanto ainda com algumas limitações nos estudos. (35)

A amamentação também tem um papel relevante na normalização da glicemia em mães com história de DG, como vai ser debatido mais a frente. (37)

## 1.2 Amamentação

### 1.2.1 Definição

De forma a promover os benefícios da amamentação a OMS recomenda que todos os recém-nascidos sejam amamentados na primeira hora após o nascimento e depois exclusivamente durante os primeiros 6 meses de vida.

A “amamentação exclusiva” é aquela que implica amamentar sem dar qualquer tipo alimento ou liquido, com a exceção de vitaminas, suplementos minerais ou fármacos. A “amamentação predominante” é quando os RN recebem leite materno como fonte maioritária da sua nutrição, mas também pode haver introdução de como água ou leite de fórmula. (38)

### 1.2.2 Epidemiologia

Segundo a OMS, entre 2010-2018, em 57 países de baixo e médio rendimento, apenas 51,9% dos recém-nascidos foram amamentados na primeira hora de vida e apenas 45,7% dos RN foram amamentados exclusivamente até aos 6 meses de idade. A Europa apresentou resultados de amamentação exclusiva até aos 6 meses de 43,7%, tendo pior performance relativamente a países de renda média-baixa. Como tal, a OMS traçou o objetivo de atingir 50% de amamentação materna exclusiva até ao ano de 2025. (39)

Segundo dados de 2018 do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) para os Estados Unidos da América (EUA), 56,7% dos RN são amamentadas aos 6

meses, no entanto apenas 25,8% são amamentadas em exclusivo até esta idade e 46,3% até aos 3 meses. Ou seja, nos EUA apenas 1 em cada 4 crianças é amamentada em exclusivo como é recomendado pela OMS. O objetivo dos EUA para 2030 é atingir os 42,4%. (40)

Em Portugal , segundo os últimos dados dos inquéritos nacionais de saúde, a prevalência de aleitamento materno exclusivo aos 6 meses foi de 32,3%, em 2014, sendo de evidenciar uma tendência crescente.(41)

Um estudo num hospital português, concluiu que a prevalência do aleitamento materno exclusivo diminuiu desde a alta da maternidade de 80,5% para 59,7% (no segundo mês), sendo de destacar a relação negativa do nascimento por cesariana na prevalência do aleitamento materno exclusivo à alta da maternidade. (42)

### 1.2.3 Fisiologia da lactogénese

A lactação é o processo de secreção do leite, e ocorre quando o leite é removido da mama com regularidade. No entanto, este processo é complexo devido à influência de vários fatores externos e internos ao ambiente materno. Os fatores internos relacionam-se com a sua saúde física, mental, experiências passadas, imagem corporal, intenção de amamentar, entre outros. O seu ambiente externo compreende os fatores socioeconómicos, o estado civil, a família, o RN e o suporte hospitalar. Mas um dos fatores mais relevantes é a qualidade e quantidade de interação materno-infantil durante o período pós-parto. Todos estes fatores contribuem para a experiência da amamentação. (43)

A lactação baseia-se num processo de aumento do consumo de glicose e lípidos (lipólise) para a produção de leite pela glândula mamária e pelo aumento da taxa metabólica basal materna e mobilização dos depósitos de gordura, sem utilização direta de insulina. (43)

Existem 5 estádios no desenvolvimento da glândula mamária feminina: embriogénese, puberdade, gravidez, lactação e involução. Nos dois primeiros estádios, dá-se o crescimento glandular, mas o desenvolvimento completo e a maturação do epitélio glandular dependem das hormonas da gravidez. Durante a gravidez e até ao parto, as glândulas começam a desenvolver algumas secreções devido à elevada concentração de progesterona. Às alterações que ocorrem na gravidez até que ocorra a lactação chamamos lactogénese. Esta ocorre em duas fases: lactogénese I e II. (43)

A lactogénese I que ocorre ainda durante a gravidez e coincide com a iniciação da capacidade secretora de pequenas quantidades de colostro pelas glândulas mamárias. (43)

A lactogênese II tem início após o parto e dá início à secreção copiosa de leite. Nesta última fase há alterações significativas em vários constituintes do leite materno, designados biomarcadores da lactação e dá-se a transição do colostro para o leite maduro, sendo uma etapa crítica do ciclo de lactação. (43)

O colostro é constituído por uma elevada concentração de proteínas, imunoglobulinas, sódio e cloreto e por baixa concentração de lactose, potássio, glicose e citrato. No leite maduro estas concentrações invertem-se. (43)

Após o parto, há um declínio rápido do estrogénio (responsável pelo desenvolvimento dos ductos e deposição de gordura), seguido da diminuição gradual da progesterona (responsável pelo desenvolvimento dos alvéolos e diferenciação das células secretoras), ficando suspenso o efeito inibidor da lactação promovido pela placenta durante a gravidez. O parto e a lactogênese II estão ligados pois ambos se relacionam com a queda dos estrogénios e da progesterona produzidos pela placenta. É importante que a iniciação da síntese de leite esteja sincronizada com o parto para permitir a transição da nutrição contínua a partir do cordão umbilical para a nutrição intermitente através dos seios maternos. Cerca de 30 a 40 horas após o parto tem então início a secreção de leite (lactogênese II), referido como uma sensação de “ingurgitamento mamário”, com um pico, a “subida de leite”, por volta das 70 horas. Esta função endócrina é diretamente dependente da interação hormonal e independente da estimulação mamária. (43–45)

A prolactina produzida pela adeno-hipófise e presente em níveis elevados pode então atuar junto dos recetores mamários e desencadear a produção de leite. No entanto, o leite armazenado não flui espontaneamente e depende de uma outra hormona que assegure um reflexo neurogénico de excreção. A oxitocina, produzida pela neuro-hipófise em resposta a impulsos sensoriais aferentes provenientes da estimulação sensitiva do mamilo pela sucção do RN, é a responsável pela contração das células mioepiteliais localizadas nos alvéolos e ductos que resultam na expulsão do leite da glândula. O esvaziamento e a conseqüente diminuição da pressão intra-alveolar contribuem para que o reflexo neuro-endócrino desencadeie nova atividade secretora. (44,45)

Diz-se que há um atraso na lactogênese tipo II quando esta “subida do leite” ocorre mais de 72h após o parto. Há falha na lactogênese em duas situações: incapacidade primária para produzir volume adequado de leite ou secundária a uma condição como resultado de gestão incorreta da amamentação ou problemas relacionados com a saúde do RN. (6)

O principal papel da insulina parece estar relacionado com a regulação da flutuação de nutrientes para a glândula mamária, tornando os nutrientes mais disponíveis para síntese do leite, em vez de estarem armazenados. (44,45)

A manutenção da secreção láctea é, por sua vez, uma função autócrina. Esta está diretamente relacionada com a frequência da sua remoção, pressão intra-mamária, fatores bioativos no leite que interagem com as membranas ou a combinação destes fatores. Este processo também depende fatores psicológicos e emocionais, dado que o cérebro materno, como a amígdala e núcleo estriado, entre outros, sofrem alterações morfológicas e secretoras durante a lactação. Estudos referem que a prolactina e a oxitocina também podem ser produzidas nesta área e que estão implicadas no comportamento materno. Além disso, a libertação destas hormonas responde não apenas à sucção mamilar, mas também ao contacto físico próximo que ocorre durante a amamentação. (44,45)

## 1.2.4 Importância do Aleitamento Materno

### *Efeitos no RN e na criança*

O leite materno providencia nutrientes críticos e compostos bioativos importantes para o crescimento e desenvolvimento da imunidade durante a infância. Existe evidência da importância das bactérias probióticas do leite materno (microbioma do leite) e da sua influência na saúde infantil e no desenvolvimento da microbiota intestinal do RN. (46)

Numa meta-análise, *Smith et al* concluiu que a mortalidade de crianças que foram amamentadas pela primeira vez mais de 24h após o parto era duas vezes superior quando comparado com crianças que foram amamentadas na primeira hora de vida. Estas conclusões têm forte implicações na priorização de intervenções que aumentem a sobrevivência do RN, dado que a sua exposição ao colostro materno, acelera a maturação intestinal, modela o microbioma e promove a resistência e a recuperação dos epitélios em caso de infeção. (47,48)

Estudos referem que a curto prazo, a amamentação superior a 13 meses, reduz o risco de gastroenterite na infância e o número de hospitalizações, quando comparado com crianças alimentadas com leite de fórmula. Há ainda estudos que referem que crianças que foram amamentadas em exclusivo durante pelo menos 4 meses, têm metade do risco de desenvolver episódios de otite média aguda relativamente às não amamentadas. (49)

Alguns autores referem associação entre a amamentação e a uma melhor performance em testes de inteligência. E que crianças amamentadas por mais de 6 meses têm QI mais elevado, aumentado em 3 a 5 pontos, sendo esta relação dose dependente. No entanto há que salientar os inúmeros fatores sociais confundentes que influenciam o desenvolvimento cognitivo.(50,51)

Quanto à proteção contra alergias, esta ainda não é clara. (52) A amamentação é ainda associada a alguns efeitos a longo prazo como a redução do excesso de peso e obesidade. (50,51) É referido que crianças privadas do leite materno têm um risco acrescido de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e DM2 o que sugere uma relação entre ambos. (51) No entanto, é pouco ético fazer ensaios randomizados com crianças amamentadas e outras alimentadas com leite de fórmula de modo a comprovar a associação. Reforçando esta ideia, outros estudos demonstraram que a amamentação por períodos inferiores a 3 meses foi associada a um risco 1,5 vezes maior de desenvolver DM1, em comparação com uma amamentação mais prolongada. (53) *Pettit et al.* mostrou ainda que a amamentação nos primeiros 2 meses de vida estaria associada com uma probabilidade 59% menor de desenvolver DM2 no futuro, quando comparado com alimentação com leite de fórmula. (54)

### *Efeitos na mulher*

A curto prazo, a amamentação produz alguns efeitos benéficos na mulher, como a amenorreia lactacional, pois a progesterona e o estrogénio estão suprimidos por anovulação, e como tal a proteção contraceptiva pode atingir 96% durante os primeiros 6 meses após o parto. (55)

A amamentação contribui também para a involução uterina, devido à produção de oxitocina, estimulada pela sucção mamilar durante a amamentação, que faz contrair o útero, acelerando o seu retorno ao tamanho normal e reduzindo a possibilidade de hemorragia pós-parto e anemia. (56)

Existe ainda uma associação entre a amamentação e a depressão. Alguns estudos reportam um baixo nível de oxitocina em mulheres com depressão pós-parto o que reforça a importância da amamentação para aumentar a produção desta hormona. Além disso, a amamentação pode atuar num mecanismo de regulação da secreção de cortisol, e a sua estabilização pode reduzir o risco de depressão pós-parto. (56) É sugerido então que a cessação precoce da amamentação parece favorecer o aumento do risco de depressão, no entanto outros artigos referem que esta associação pode não ser evidente. (57)

Os efeitos da amamentação na alteração do peso da mãe no pós-parto continuam pouco claros, sendo que alguns estudos apontam que pode levar à

diminuição de peso, mas reiteram a falta de evidência forte que suporte esta hipótese. (56,57)

A longo prazo está reportado em vários artigos que a amamentação por mais de 12 meses confere uma diminuição do risco de carcinoma da mama, sendo apontada uma redução de 26% por um autor. (57) Este efeito deve-se à redução dos níveis de estrogênio durante a lactação, o que reduz a taxa de proliferação e diferenciação das células. Contudo, a paridade também atua como fator protetor e muitas vezes estes estão simultaneamente presentes. (57,58)

Evidencia-se também uma associação inversa entre a amamentação e o risco de desenvolvimento de carcinoma ovário, tanto pela baixa concentração de estrogênios como pela consequente anovulação e amenorreia causada pela amamentação que atuam como fatores protetores. Uma revisão sistemática aponta que a amamentação por mais de 12 meses está associada a uma diminuição de risco de carcinoma do ovário de 37%. (57)

Vários artigos referem ainda uma associação entre o tempo de amamentação e a diminuição da pressão arterial (devido à oxitocina) e das doenças cardiovasculares. Mulheres que amamentam por longos períodos (7-12 meses) após a primeira gravidez têm 28% menos risco de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com as mulheres que nunca amamentaram, pois apresentam um perfil lipídico menos aterogénico (há um aumento do HDL), maior sensibilidade à insulina e menor inflamação do que as mulheres que não amamentam. (57,59-61)

É referida uma diminuição do risco de desenvolvimento de osteoporose com a amamentação, pois foi demonstrado que mulheres que amamentaram compensam mais facilmente a perda óssea induzida pela gravidez e amamentação do que as que não amamentaram. Durante o período de lactação há a perda de 4-7% da massa óssea, todavia esta é revertida em aproximadamente 1 ano após a cessação. Segundo alguns autores, a melhor maneira de recuperar a massa perdida durante a lactação é através do espaçamento entre gravidezes. (56,62)

O risco de desenvolver DM2 no pós-parto também parece diminuir com a intensidade da amamentação. Este tópico será aprofundado de seguida. (63)



## **2.Objetivos**

O principal objetivo da presente revisão bibliográfica foi aprofundar os conhecimentos sobre a amamentação e a diabetes, e especialmente conhecer a evidência científica atual sobre:

1. Influência da diabetes gestacional na amamentação;
2. Influência da amamentação no risco futuro de diabetes *mellitus* tipo 2.



### 3. Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura científica sobre a diabetes gestacional e amamentação, através da pesquisa em bases de dados como a *PubMed* e *Google Scholar*, entre novembro de 2021 e fevereiro de 2022. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se as seguintes palavras-chave: “*diabetes*”, “*gestational diabetes*”, “*gestational diabetes mellitus*”, “*type 2 diabetes*”, “*breastfeed*,” *breast milk*” e “*lactation*”. Filtraram-se os artigos pelo idioma, incluindo na pesquisa aqueles publicados em inglês, português, espanhol e francês. Foram incluídos artigos de investigação, artigos de revisão, revisões sistemáticas e meta-análises, que inicialmente foram selecionados pela relevância do título e do resumo. As referências identificadas em bibliografias pertinentes também foram incluídas. Foram privilegiados os artigos mais recentes, no entanto alguns mais antigos foram incluídos por serem relevantes para a contextualização. Foram ainda incluídos livros e normas úteis para a revisão.



## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Influência da diabetes gestacional na amamentação

A amamentação oferece benefícios para a mãe e para o RN, mas a sua prática pelas mulheres com gravidez complicada por DG é frequentemente inferior comparando com mulheres sem esta patologia. Vários artigos concluem que as mães com DG têm menor probabilidade de amamentação exclusiva do seu bebê e que têm uma duração de amamentação inferior à de mães saudáveis. (38,61,64)

Um grande estudo com quase 7 milhões de mulheres demonstrou que as mães com DG tinham uma probabilidade 17% menor de amamentar na primeira hora e 27% menor probabilidade de amamentação exclusiva durante o internamento hospitalar. (5) Os fatores por detrás desta diminuição têm sido alvo de estudos nos últimos anos. (38,61,64)

Um dos motivos apontados e reportado consistentemente por vários autores é o facto de existir um atraso na lactogénese, que passa a ser superior a 72h após o parto. Este não é um fenómeno raro e tem uma prevalência de 22-31%, podendo ser afetada por vários fatores, sendo um deles a DG. (6,65)

Assim sendo, a DG pode ser uma causa de atraso da lactogénese, atraso este que parece dever-se à insulinoresistência e ao inadequado controlo da glicemia. As alterações no equilíbrio da insulina e no metabolismo da glicose nestas grávidas podem interferir com as vias hormonais envolvidas no início da lactação e ser assim responsáveis pelo atraso experienciado pelas mulheres com esta patologia. (6,43,65)

O papel da insulina na lactação é pouco claro e controverso. Apesar de a glicose ser um precursor da síntese de lactose na glândula mamária, está bem estabelecido que o transporte da glicose através da membrana basolateral do lactócito é feita primariamente por um transportador não insulino dependente. No entanto, a insulina não serve apenas para facilitar a entrada de glicose em células, e tem uma influência bem estudada noutros processos metabólicos, como a síntese de lípidos e proteínas, e dado que a glândula mamária funciona como uma fábrica cuja síntese depende do uso de grandes quantidades de lípidos, proteínas e hidratos de carbono, é importante considerar o seu papel na síntese do leite materno. Além disso, algumas pesquisas recentes revelam que a insulina é responsável por estimular a expressão de genes diretamente relacionados com a síntese das proteínas do leite. (66)

Alguns autores identificaram o tratamento com insulina em mulheres com DG como fator de risco independente para o atraso na lactogénese. (6) Marcadores como a

lactose, citrato e nitrogénio total, expressos no leite de mulheres com diabetes insulino-dependentes demoram mais de 24h a atingir concentrações normais quando comparadas com mulheres normais. Como tal, pacientes com DG que precisam de insulina para controlo da glicemia devem ter maior prioridade a nível de aconselhamento. (43,67)

A DG mal controlada também contribui para uma maior taxa de hipoglicemia neonatal, o que conseqüentemente pode levar à separação da mãe e do RN, devido à necessidade de receber cuidados especiais, o que contribui para uma maior probabilidade de suplementação com leite de fórmula, ao invés do aleitamento materno. (65)

Estes RN têm também maior probabilidade de parto pré-termo e baixo peso à nascença e como tal, maior probabilidade de precisarem de cuidados intensivos subsequentes. A maior probabilidade de macrossomia fetal também potencial o aumento do nº de partos por cesariana. Alguns estudos revelam uma menor taxa de iniciação da amamentação em mulheres com DG que tiveram parto por cesariana. (3,42,68)

Nos EUA, as mães com DG têm maior taxa de introdução de leite de fórmula precocemente, o que parece estar associado à diminuição da duração da lactação. Foi ainda demonstrado que mais de 75% das mulheres com DG reportaram uso de leite de fórmula nos primeiros 2 dias de vida, apesar das recomendações relativas aos benefícios da amamentação exclusiva durante 6 meses. A introdução precoce do leite de fórmula parece dever-se não só à opção materna devido à percepção de baixa produção de leite, mas também a razões médicas como o tratamento da icterícia, hipoglicémia ou atraso da lactogénese. (5)(69)

No que toca à idade materna, que é um dos maiores fatores de risco para DG, um estudo concluiu que o seu aumento em 5 anos está associado a um incremento de 26% do risco de atraso na lactogénese, ou seja, o atraso na lactogénese pode não se dever exclusivamente à presença de DG mas também à concomitante presença de outros fatores risco para DG que também têm esse efeito. (70)

Das mulheres com DG, uma elevada percentagem tem excesso de peso/obesidade, dado que este é um fator de risco para o desenvolvimento da doença. Alguns autores defendem que a obesidade materna pode contribuir para o atraso da lactogénese devido aos baixos níveis fisiológicos de prolactina em resposta à sucção. É relatada uma interação negativa entre o IMC pré-concepcional e a iniciação e duração da lactogénese II. Um estudo investigou a interação destes dois fatores (obesidade e DG) e concluiu que existe um efeito aditivo entre elas no atraso da lactação. A causa da menor taxa de amamentação neste grupo pode ainda relacionar-se com o elevado tamanho dos

seios, o que anatomicamente pode afetar o posicionamento do bebê e contribuir para alterações na produção de leite. (6,71,72)

Em 2015, investigadores australianos estudaram os fatores apontados para a cessação precoce da amamentação indicados pelas mulheres com DG. As razões citadas pelas mulheres para cessar a amamentação antes dos 3 meses foram a produção insuficiente de leite, problemas em casa no processo de amamentar (exemplo: mamilos gretados) e o retorno ao trabalho, entre outros menos relevantes. (73)

A amamentação tem benefícios bem conhecidos para o RN mas muitas vezes os benefícios para a saúde materna são negligenciados. É apontada como uma possível causa da menor taxa de amamentação nesta população de mulheres, a falta de apoio e sensibilização pelos profissionais de saúde. Um estudo analisou o apoio à amamentação em vários hospitais e as barreiras apontadas por mulheres com DG. A maioria dos hospitais (92%) fornecem um apoio básico, dando informações generalizadas sobre os benefícios e modos de amamentação. No entanto, são muito menos os hospitais que providenciam suporte específico como por exemplo a explicação de como gerir situações comuns do pós-parto de mulheres com DG e do seu bebê (57,2%) ou as vantagens da amamentação para prevenir o aparecimento de DM2 (48%). (74,75)

Estudos demonstraram a importância do acompanhamento específico durante a hospitalização pós-parto de mulheres que tiveram DG, e comprovaram que este tem elevado impacto no aumento da taxa de amamentação aquando da alta hospitalar e 3 meses após o parto. O que atesta que uma simples intervenção, pode ter um impacto significativo nos resultados da amamentação. (76)

Assim, a mulher com história de DG enfrenta alguns desafios com a amamentação no período mais crítico para assegurar uma amamentação de sucesso.

## 4.2 Influência da amamentação no risco futuro de diabetes tipo 2 na mulher

Em 2009, uma meta-análise com mais de 20 estudos retrospectivos e de *cohort* mostrou que mulheres com DG têm 7 vezes mais probabilidade de desenvolver DM2 após a gravidez quando comparado com mulheres sem esta patologia. Assim sendo, o desenvolvimento de DG pode ajudar a identificar mulheres com maior risco de desenvolver diabetes *mellitus*. (4) Estudos mais recentes apontam para um risco 10 vezes superior. (77)

Tendo em conta os riscos apresentados e a oportunidade de intervir precocemente, minimizando as complicações a longo-prazo da exposição à hiperglicemia, as mulheres com DG são aconselhadas a fazer uma PTGO entre as 6 e as 8 semanas após o parto. No entanto é reportado que a taxa de adesão ao rastreio é abaixo de 50%, ou seja, é subótima. (78) Alguns motivos apontados são a inconveniência e o facto de o teste ser desagradável, além da priorização das necessidades da criança e do seu cuidado face às da grávida pelos serviços de saúde.(79)

O estudo *Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes* (SWIFT), um estudo *cohort* observacional prospetivo, que utilizou a maior *cohort* e a mais diversa em termos étnicos e raciais, associa a amamentação a uma melhoria da sensibilidade à insulina e glicemia durante o período pós-parto em mulheres com história de DG. Analisou a glicemia entre as 6-9 semanas após o parto e verificou que havia uma associação entre a intensidade da lactação e os níveis de glicemia e insulina. Foi estabelecida uma relação dose-resposta entre a amamentação, a melhoria da sensibilidade à insulina e a redução do risco de DM2 nos anos seguintes ao parto. (80)

Um estudo prospetivo mais recente, concluiu que o aumento da intensidade e duração da lactação está associada a 34% a 57% menor incidência de DM2 em 2 anos. (63)

Outro estudo, mais recente, com um design semelhante, utiliza a *cohort* observacional CARDIA com 30 anos, e concluiu que o risco de diabetes estava associado a uma redução entre 25% (amamentação inferior a 6 meses) e 47% (amamentação superior a 6 meses). (81)

É ainda reportado que tanto a amamentação exclusiva como a maioritariamente exclusiva têm resultados semelhantes a curto prazo, comparativamente às mulheres que não amamentam e usam leite de fórmula. A amamentação em mulheres com DG prévia está associada à redução em 40% do risco de desenvolver diabetes no pós-parto. Sendo o efeito mais pronunciado quando a amamentação dura mais de 3 meses. Outros

artigos referem benefícios acima dos 4 a 12 semanas. Um artigo mostrou ainda que existe um efeito a longo prazo da lactação na redução do risco de diabetes em até 15 anos após o parto. No entanto o risco de diabetes no pós-parto é influenciado também pelo nível de anticorpos, tratamento com insulina e obesidade. Este estudo demonstrou ainda que mulheres com DG que necessitaram de tratamento com insulina, têm um risco aumentado de desenvolver diabetes, face às que não usaram insulina, e prevê que mais de 90% irá desenvolver diabetes nos 15 anos após o parto. (82–84)

O mecanismo por detrás deste efeito protetor é ainda pouco entendido, e a maioria dos estudos neste contexto focam-se em modelos animais. Apesar de o transporte de glicose para a glândula mamária ocorrer por uma via não insulino-mediada, é expectável a diminuição dos níveis de insulina com o aumento da intensidade da lactação e do consumo de glicose. A glândula mamária expressa recetores de insulina, e durante a lactação é extremamente sensível à mesma, como tal, é sugerido que a baixa concentração de insulina no plasma se deve a um aumento da sensibilidade dos tecidos à mesma devido à elevada quantidade de glicose utilizada pela glândula mamária. O desvio da glucose e dos lípidos do fígado e músculo para a produção de leite pelas glândulas mamárias pode conduzir à diminuição da sobrecarga sobre as células  $\beta$ -pancreáticas e preservar a produção a longo prazo de insulina nas mulheres. Além disso este desvio faz com que estes não se acumulem nos adipócitos. Estes efeitos podem ser consultados na figura seguinte. (85)

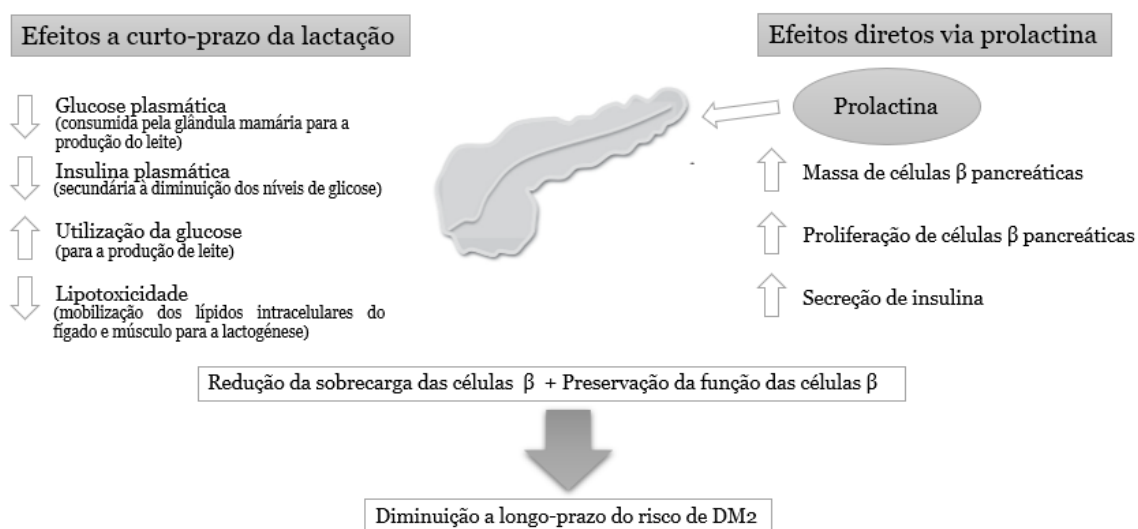


Figura 5 - Potencial mecanismo envolvido nos efeitos a curto-prazo da amamentação no metabolismo da glicose e do efeito a longo prazo no desenvolvimento de DM2. Adaptado de (85).

A prolactina também parece ter um papel relevante pois estimula a secreção de insulina e promove a homeostase da glicemia. A prolactina é responsável pela regulação negativa da expressão do gene *Men1*, responsável pela produção de uma proteína que tem efeitos anti-proliferativos nas células  $\beta$  pancreáticas. Assim, um aumento da prolactina pode conduzir à proliferação das células  $\beta$  e ao aumento da sua capacidade secretora, e assim diminuir o risco de disfunção das mesmas causada pela DM2. (85)

Concluindo, os dados sugerem uma melhoria da sensibilidade à insulina e da função das células  $\beta$  em mulheres com história de DG que amamentam.

Alguns estudos reiteram ainda os benefícios da amamentação de longa duração comparativamente à não amamentação, nas recém-mães sem DG, concluindo que está associada a uma redução de 32% do risco relativo de desenvolver DM2. Assim, a amamentação tem efeitos benéficos para a diminuição do risco de desenvolver DM2 para todas as mulheres, com ou sem DG. (86,87)

## 5. Conclusão e Perspetivas futuras

Esta revisão permitiu concluir que há evidência na literatura quanto aos efeitos da DG na amamentação, sendo claro que existe uma clara diminuição na taxa de amamentação exclusiva neste grupo. Este desfecho é possivelmente explicado pelo atraso experienciado na lactogénese II e pela necessidade de cuidados especiais no pós-parto para os RN, o que leva ao afastamento entre a mãe e o RN e que potencia a suplementação precoce com leite de fórmula. É ainda apontada a carência de apoio específico no pós-parto às mulheres com esta patologia.

Concluiu-se também que existe boa evidência científica de que a amamentação reduz o risco futuro de DM2 na mulher com DG. No entanto a relação intensidade-benefício varia bastante consoante o estudo analisado. Este efeito parece ocorrer devido aos efeitos da lactação na diminuição da sobrecarga da função pancreática, o que preserva a produção de insulina a longo-prazo na mulher, no entanto a informação bioquímica sobre o mecanismo continua escassa.

A informação aqui apresentada baseou-se essencialmente em estudos clínicos observacionais do tipo *cohort* prospetiva e em revisões sistemáticas e meta-análises. A natureza observacional da maioria dos estudos limita a identificação de uma relação causal, no entanto, um *design* randomizado não seria fiável nem desejável quando se trata de estudar os efeitos da amamentação pois seria pouco ético a existência um grupo de controlo que não pudesse beneficiar das qualidades do leite materno. A presença de alguns fatores confundentes, pode ter efeitos modificadores nas associações entre a amamentação e o risco de diabetes, como tal, os resultados devem sempre ser interpretados com precaução.

É crucial mitigar os efeitos da DG no atraso da lactogénese e nas complicações perinatais que dificultam a adesão à amamentação e, simultaneamente promover a amamentação e os seus benefícios, culminando com a diminuição do risco de DM2.

A amamentação atua como um fator de risco modificável que tem um papel importante na saúde futura da mulher após a DG. É uma intervenção de baixo custo que previne a DM2, doença que acarreta elevados custos para o serviço nacional de saúde decorrentes do seu controlo e das complicações que pode causar. Este trabalho evidenciou a importância da necessidade de melhorar o apoio à amamentação e de adequar o *follow-up* das grávidas com DG de modo a identificar e corrigir problemas com a amamentação no período pós-parto.

No passado, mulheres com diabetes eram ativamente desencorajadas a amamentar devido às dificuldades com o controlo da doença durante a gravidez e à elevada taxa de morbilidade materno-fetal. Até aos dias de hoje, filhos de mães com DG são frequentemente admitidos em unidades de cuidados especiais devido às preocupações com a hipoglicemia neonatal. No entanto à luz dos conhecimentos atuais, as maternidades devem reduzir e mesmo evitar a separação materno-infantil, pois o contacto físico precoce reduz a morbilidade e facilita o processo de amamentação. A amamentação é agora promovida a todas as mulheres, incluindo as que têm diabetes, pois com o suporte adequado podem alcançar taxas de amamentação equivalentes às mulheres sem esta patologia. (65)

Os benefícios e a importância de uma amamentação duradoura em mulheres com DG estão bem documentados, no entanto, muitas das vezes não é perceptível ou comunicado às mulheres com DG. (64) É importante implementar estratégias que aumentem a duração da amamentação e atrasem o início da introdução do leite de fórmula, através da promoção da literacia materna relativamente à reintrodução da amamentação após paragem por motivos médicos. Outra estratégia possível é a combinação de amamentação na mama e de extração do leite com bomba de modo a poder melhorar a produção de leite e reduzir o risco de cessação precoce da amamentação, e assim melhorar o metabolismo no pós-parto. (69,88)

Deve assegurar-se a identificação precoce de mães que beneficiariam deste apoio para ser delineado um plano de tratamento para o atraso na lactogénese que deve incluir: a maximização da estimulação mamária e o esvaziamento completo dos seios, estratégias para medir o consumo de leite pelo bebé durante a amamentação, anotação da progressão do plano alimentar e reconhecimento do atingimento do potencial de lactação materno. Devem ser descartados potenciais problemas que têm impacto na amamentação além da presença de DG, como problemas na sucção do bebé como freio curto por exemplo, de modo a poderem ser corrigidos. (44,65,88,89)

É necessário um esforço colaborativo entre enfermeiros e médicos obstetras e pediatras para fornecer a cada mãe um plano de cuidados coordenado e individualizado para a sua situação única. Garantir a formação específica destes profissionais para poderem apoiar e transmitir os benefícios a longo prazo da amamentação nas mulheres com DG também deve ser uma prioridade. (38,44,90)

É fulcral melhorar a literacia materna relativamente a vários aspetos: a necessidade de diminuição da separação materno-infantil, a promoção do contacto pele com pele e a demonstração de como realizar a expressão manual e de como armazenar o colostro no pós-parto. (74,91) Sabe-se que conhecimentos corretos sobre aspetos relevantes do aleitamento materno contribuem para o sucesso desse processo, porém

não determinam que a amamentação seja realizada com eficácia. Logo, aponta-se a necessidade de programas educativos consistentes e uma assistência integral a mulher, que contemple o ciclo gravídico-puerperal, além de um cuidado global à saúde da criança. (7)

O aumento da consciencialização da magnitude e *timing* do risco de diabetes após a DG tanto nos pacientes como nos clínicos pode ser uma oportunidade para testar intervenções dietéticas, de estilo de vida e mesmo farmacológicas de modo a prevenir ou atrasar o início da DM2 nas mulheres afetadas. (4)

A alteração das políticas de trabalho para que contemplem a baixa por maternidade até aos 6 meses paga a 100%, também seria vantajosa na promoção da amamentação exclusiva até esta idade. (89)

A OMS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) iniciaram, em 1991, o programa *Baby Friendly Hospital Initiative*, e Portugal aderiu em 1994 com o programa nacional Iniciativa Hospital Amigo dos Bebés (IHAB). Atualmente são 15 os hospitais acreditados em Portugal. Para fazerem parte desta comissão devem cumprir 10 passos: Ter uma política de promoção do aleitamento materno escrita, afixada, a transmitir regularmente a toda a equipa de cuidados de saúde; dar formação à equipa de cuidados de saúde para que implemente esta política; Informar todas as grávidas sobre as vantagens e a prática do aleitamento materno; Ajudar as mães a iniciarem o aleitamento materno na primeira meia hora após o nascimento; mostrar às mães como amamentar e manter a lactação, mesmo que tenham de ser separadas dos seus filhos temporariamente; Não dar ao recém-nascido nenhum outro alimento ou líquido além do leite materno, a não ser que seja segundo indicação médica; Praticar o alojamento conjunto: permitir que as mães e bebés permaneçam juntos 24 horas por dia; Dar de mamar sempre que o bebé queira; não dar tetinas nem chupetas às crianças amamentadas ao peito até que esteja bem estabelecida a amamentação; Encorajar a criação de grupos de apoio ao aleitamento materno, encaminhando as mães para estes grupos, após a alta do hospital ou da maternidade. Esta iniciativa pretende dar um apoio generalizado às recentes mães, com vantagens na melhoria da adesão à amamentação, no entanto pode ainda ser melhorada para se adaptar especificamente à mãe que teve DG. (92)

O marketing dos produtos lácteos substitutos do leite materno continua a ameaçar os esforços para melhorar a taxa de amamentação e a sua duração. A OMS criou, em 1981, o Código Internacional de Marketing para os substitutos do leite materno, que defende que não devem ser oferecidas amostras gratuitas às mães durante a estadia hospitalar e ausência de publicidade direta ao público, entre outros. No entanto, para este ser efetivo, a sua aplicação depende da legislação em vigor e da

monitorização a nível nacional, o que segundo o autor não se tem verificado pois refere que as violações ao código ainda acontecem. Como tal as políticas de saúde neste âmbito devem ser revistas de modo a potenciar a adesão à amamentação exclusiva. (93)

Um melhor entendimento dos mecanismos e fatores que influenciam a lactação e a amamentação é necessário para uma melhor atuação na suspeita de atraso ou falha na lactogénese.

Por fim, gostaríamos de enfatizar a necessidade de colheita de dados nacionais relativamente à adesão das mulheres portuguesas diagnosticadas com DG à consulta pós-parto e ao rastreio de diabetes com a PTGO, dada a problemática relativamente à sua adesão apresentada em artigos internacionais.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Observatório da Diabetes. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes - Edição de 2019. 2019.
2. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):743–54.
3. Metzger BE, Coustan DR, Trimble ER. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. Vol. 65, *Clinical Chemistry.* 2019. p. 937–8.
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773–9.
5. Oza-Frank R, Gunderson EP. In-Hospital Breastfeeding Experiences among Women with Gestational Diabetes. *Breastfeed Med.* 2017;12(5):261–8.
6. Matias SL, Dewey KG, Quesenberry CP, Gunderson EP. Maternal prepregnancy obesity and insulin treatment during pregnancy are independently associated with delayed lactogenesis in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):115–21.
7. Martins MZ. Benefícios da amamentação para saúde materna. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambient.* 2013;1(3):87–97.
8. Azevedo DS, Reis ACS, Freitas LV, Costa PB, Pinheiro PNC, Damasceno AKC. Conhecimento de primíparas sobre os benefícios do aleitamento materno. *Rev da Rede Enferm do Nord.* 2010;11(2):53–62.
9. Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD). Consenso “Diabetes Gestacional”: Atualização 2017. *Rev Port Diabetes.* 2017;12(1):24–38.
10. Zhu Y, Zhang C, Kennedy E. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diabetes.* 2016;16(1):1–19.
11. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(47):1–19.
12. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):938–48.
13. Bos H, Bc V, Brown RN, Cooper SL, Ab C, Mundle WR, et al. Guideline No. 393 - Diabetes in Pregnancy. *J Obs Gynaecol Can* 2016. 2016;41(12):1814–5.

14. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):S112–9.
15. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):1–21.
16. Larqué E, Ruiz-Palacios M, Koletzko B. Placental regulation of fetal nutrient supply. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(3):292–7.
17. ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl1):S13–28.
18. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Norma da DGS. 2011.
19. Radenković M. Gestational Diabetes Mellitus - A Perspective. InTech. 2011.
20. A. Ben-Haroush, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(2):103–13.
21. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA. A Prospective Study of Pregravid Determinants of Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA*. 1997;278(12):1078–83.
22. Zhang C, Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: Review of epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(Suppl):S1975-1979.
23. Sudasinghe BH, Wijeyaratne CN, Ginige PS. Long and short-term outcomes of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) among South Asian women – A community-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145:93–101.
24. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):479–93.
25. Zhao E, Zhang Y, Zeng X, Liu B. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Discov Ther*. 2015;9(4):274–81.
26. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet e Gynecol*. 2009;200(6):672e1–4.
27. Shin Y. K, Andrea J. S, Sappenfiel W, Hoyt G. W, Hamisu M. S. Association of Maternal Body Mass Index, Excessive Weight Gain, and Gestational Diabetes Mellitus With Large-for-Gestational-Age Births. *Obstet Gynecol*. 2015;123(4):737–44.

28. Crume TL, Ogden L, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: The EPOCH study. *J Pediatr.* 2011;158(6):941–6.
29. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017;60(4):636–44.
30. Gorgal R, Gonçalves E, Barros M, Namora G, Magalhães Â, Rodrigues T, et al. Gestational diabetes mellitus: A risk factor for non-elective cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(1):154–9.
31. Foster-Powell KA, Cheung NW. Recurrence of gestational diabetes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 1998;38(4):384–7.
32. Kampmann U. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1065.
33. Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(1):63–74.
34. 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;369.
35. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):899–909.
36. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477–86.
37. O'Reilly S. Prevention of Diabetes after Gestational Diabetes: Better Translation of Nutrition and Lifestyle Messages Needed. *Healthcare.* 2014;2(4):468–91.
38. Nguyen PTH, Pham NM, Duong D Van, Do D Van. Gestational Diabetes and Breastfeeding Outcomes: A Systematic Review. *Asia Pacific J Public Heal.* 2019;31(3):183–98.
39. Zong X, Wu H, Zhao M, Magnussen CG, Xi B. Global prevalence of WHO infant feeding practices in 57 LMICs in 2010–2018 and time trends since 2000 for 44 LMICs. *EClinicalMedicine.* 2021;37:1–9.
40. CDC. Breastfeeding Among U.S. Children Born 2011 – 2018 , National Immunization Survey. 2018.
41. Kislaya I, Braz P, Dias CM, Loureiro I. Evolução do aleitamento materno em Portugal: dados dos Inquéritos Nacionais de Saúde entre 1995-2014. *Gaz Sanitária.* 2018;32(29).

42. Silva JS, Soares H, Flor-de-Lima F. Aleitamento materno exclusivo: Prevalência na maternidade e durante o segundo mês de vida. *Acta Port Nutr.* 2021;24:18–20.
43. Hartmann P, Cregan M. Lactogenesis and the effects of insulin-dependent diabetes mellitus and prematurity. *J Nutr.* 2001;131(11):3016S-20S.
44. Hurst NM. Recognizing and Treating Delayed or Failed Lactogenesis II. *J Midwifery Women's Heal.* 2007;52(6):588–94.
45. Pang WW, Hartmann PE. Initiation of human lactation: Secretory differentiation and secretory activation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2007;12(4):211–21.
46. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients.* 2020;12(4):1–30.
47. Smith ER, Hurt L, Chowdhury R, Sinha B, Fawzi W, Edmond KM. Delayed breastfeeding initiation and infant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(7):1–16.
48. Le Hurou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: Impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):23–36.
49. Bick BD. The benefits of breastfeeding for the infant. *Br J Midwifery.* 1999;7(5):312–9.
50. Gunderson EP. Breast-feeding and diabetes: Long-term impact on mothers and their infants. *Curr Diab Rep.* 2008;8(4):279–86.
51. Binns C, Lee M, Low WY. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia-Pacific J Public Heal.* 2016;28(1):7–14.
52. Kramer MS. Breastfeeding and allergy: The evidence. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(Suppl.1):20–6.
53. Gouveri E, Papanas N, Hatzitolios AI, Maltezos E. Breastfeeding and Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7:135–42.
54. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet.* 1997;350(9072):166–8.
55. Van der Wijden C, Manion C. Lactational amenorrhoea method for family planning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10).
56. Antonio L, Ciampo D, Lopes IR. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2018;40(6):354–9.

57. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104:96–113.
58. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of Breast-Feeding in Relation to Breast Cancer Risk: a Review of the Epidemiologic Literature. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(4):302–12.
59. Gunderson EP, Quesenberry CP, Ning X, Jacobs DR, Gross M, Goff DC, et al. Lactation Duration and Midlife Atherosclerosis. *Obstet Gynecol*. 2015;126(2):381–90.
60. Shub A, Miranda M, Georgiou HM, McCarthy EA, Lappas M. The effect of breastfeeding on postpartum glucose tolerance and lipid profiles in women with gestational diabetes mellitus. *Int Breastfeed J*. 2019;14(1):1–5.
61. Haile ZT, Oza-Frank R, Azulay Chertok IR, Passen N. Association between History of Gestational Diabetes and Exclusive Breastfeeding at Hospital Discharge. *J Hum Lact*. 2016;32(3):1–8.
62. Rea MF. Os benefícios da amamentação para a saúde da mulher. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):142–6.
63. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, Lo JC, Crites Y, Walton D, et al. Lactation and progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(12):889–98.
64. Nguyen PTH, Binns CW, Nguyen CL, Ha AV Van, Chu TK, Duong D Van, et al. Gestational Diabetes Mellitus Reduces Breastfeeding Duration: A Prospective Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2019;14(1):39–45.
65. De Bortoli J, Amir LH. Is onset of lactation delayed in women with diabetes in pregnancy? A systematic review. *Diabet Med*. 2016;33(1):17–24.
66. Nommsen-rivers LA. Does Insulin Explain the Relation between Maternal Obesity and Poor Lactation Outcomes? An Overview of the Literature. *Am Soc Nutr*. 2016;7(2):407–14.
67. Oliveira AMDM, Da Cunha CC, Penha-Silva N, Abdallah VOS, Jorge PT. Interferência do controle glicêmico na transição entre as fases I e II da lactogênese em pacientes com diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):473–81.
68. Doughty KN, Taylor SN. Barriers and benefits to breastfeeding with gestational diabetes. *Semin Perinatol*. 2021;45(2):151385.
69. Oza-Frank, Reena Moreland, Jennifer J McNamara, Kelly Geraghty, Sheela R. Keim SA. Early Lactation and Infant Feeding Practices Differ by Maternal Gestational Diabetes History. *J Hum Lact*. 2019;32(4):658–65.

70. Chapman DJ. Risk factors for delayed lactogenesis among women with gestational diabetes mellitus. *J Hum Lact.* 2014;30(2):134–5.
71. Pinheiro TV, Goldani MZ. Maternal pre-pregnancy overweight/obesity and gestational diabetes interaction on delayed breastfeeding initiation. *PLoS One.* 2018;13(6):1–11.
72. Rasmussen KM, Hilson J a, Kjolhede CL. Obesity May Impair Lactogenesis II. *J Nutr.* 2001;131:3009–11.
73. Morrison MK, Collins CE, Lowe JM, Giglia RC. Factors associated with early cessation of breastfeeding in women with gestational diabetes mellitus. *Women and Birth.* 2015;28(2):143–7.
74. Matsunaga M, Kataoka Y, Igarashi Y, Fukui T, Imura M, Horiuchi S. Breastfeeding support and barriers to women with gestational diabetes mellitus: a nationwide cross-sectional survey of hospitals in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):1–11.
75. Doughty KN, Ronnenberg AG, Reeves KW, Qian J, Sibeko L. Barriers to Exclusive Breastfeeding Among Women With Gestational Diabetes Mellitus in the United States. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2018;47(3):301–15.
76. Griffin LB, Ding JJ, Has P, Ayala N, Kole-White MB. Lactation Consultation by an International Board Certified Lactation Consultant Improves Breastfeeding Rates for Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *J Hum Lact.* 2021;38(1):141–7.
77. 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;369:m1361.
78. Kwong S, Mitchell RS, Senior PA, Chik CL. Postpartum diabetes screening: Adherence rate and the performance of fasting plasma glucose versus oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2242–4.
79. Dennison RA, Fox RA, Ward RJ, Griffin SJ, Usher-Smith JA. Women’s views on screening for Type 2 diabetes after gestational diabetes: a systematic review, qualitative synthesis and recommendations for increasing uptake. *Diabet Med.* 2020;37(1):29–43.
80. Gunderson EP, Hedderson MM, Chiang V, Crites Y, Walton D, Azevedo RA, et al. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: The SWIFT cohort. *Diabetes Care.* 2012;35(1):50–6.

81. Gunderson EP, Lewis CE, Lin Y, Sorel M, Gross M, Sidney S, et al. Lactation duration and progression to diabetes in women across the childbearing years the 30-year CARDIA Study. *JAMA Intern Med.* 2018;178(3):328–37.
82. Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen MH, Lachmann L, et al. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 2012;61(12):3167–71.
83. Tarrant M, Chooniedass R, Fan HSL, Del Buono K, Masina S. Breastfeeding and Postpartum Glucose Regulation Among Women With Prior Gestational Diabetes: A Systematic Review. Vol. 36, *Journal of Human Lactation.* 2020. p. 723–38.
84. Tanase-Nakao K, Arata N, Kawasaki M, Yasuhi I, Sone H, Mori R, et al. Potential protective effect of lactation against incidence of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(4):1–9.
85. Much D, Beyerlein A, Roßbauer M, Hummel S, Ziegler A. Beneficial effects of breastfeeding in women with gestational diabetes mellitus. *Mol Metab.* 2014;3(3):284–92.
86. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(2):107–15.
87. Liu B, Jorm L, Banks E. Parity, breastfeeding, and the subsequent risk of maternal type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1239–41.
88. Forster DA, Jacobs S, Amir LH, Davis P, Walker SP, McEgan K, et al. Safety and efficacy of antenatal milk expressing for women with diabetes in pregnancy: Protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2014;4(10):1–9.
89. Chertok IRA, Sherby E. Breastfeeding self-efficacy of Women With and Without Gestational Diabetes. *Am J Matern child Nurs.* 2016;41(3):173–8.
90. Wang Y, You H xuan, Luo B ru. Exploring the breastfeeding knowledge level and its influencing factors of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):1–9.
91. Jirakittidul P, Panichyawat N, Chotrungrote B, Mala A. Prevalence and associated factors of breastfeeding in women with gestational diabetes in a University Hospital in Thailand. *Int Breastfeed J.* 2019;14(1):1–8.
92. UNICEF. A Iniciativa Amiga dos Bebés- UNICEF [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://www.unicef.pt/o-que-fazemos/o-nosso-trabalho-em-portugal/iniciativa-amiga-dos-bebes/a-iniciativa-amiga-dos-bebes/>

93. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, Lutter CK, Martines JC, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet*. 2016;387(10017):491–504.