

TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: QUANDO ADERIR A METFORMINA E CONSEQUENCIAS PARA FUTURA PROLE.

TREATMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: WHEN TO START METFORMIN AND CONSEQUENCES FOR FUTURE OFFSPRING.

Victória Gabriela Nehls ¹
Nathalia Cappelletto Foresti ¹
Letícia Gabrielli Almeida ¹
Luiza Vedana Miotti ¹

RESUMO

Objetivo: Entender as particularidades sobre o tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional, dando enfoque no uso da Metformina e suas consequências. Método: trata-se de uma revisão integrativa. Foram selecionados artigos publicados em português e inglês, disponíveis em plataformas como SCIELO, UPTODATE, PUBMED, Google Acadêmico ed documentos oficiais disponibilizados pela Sociedade Brasileira de Diabetes e pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), no período compreendido entre os anos de 2012 a 2022. A coleta de dados foi realizada durante o mês de agosto de 2022. Resultados: A prioridade da abordagem terapêutica contempla a insulinoterapia. Entretanto, em casos de dificuldade de adesão ou de recusa, assim como para pacientes que apresentam níveis glicêmicos normais, mas com alteração pós-prandial, sugere-se o uso de agentes anti-hiperglicemiantes orais, como a metformina, na tentativa de garantir que a concentração glicêmica esteja nos parâmetros normais. Conclusões: A questão do tratamento de escolha da DMG está bem definida, porém são necessários mais estudos para elucidar sobre as futuras consequências do uso materno da Metformina durante a gestação nas crianças e recém-nascidos.

Palavras-chaves: Diabetes Mellitus Gestacional; Insulina; Metformina; Glicemia.

ABSTRACT

Objective: To understand the specificities of the treatment of Gestational Diabetes Mellitus, focusing on the use of metformin and its consequences. Method: This is an integrative review. Articles published in Portuguese and English, available on platforms such as SCIELO, UPTODATE, PUBMED, Google Scholar, and official documents provided by the Brazilian Diabetes Society and the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (FEBRASGO), were selected from 2012 to 2022. Data collection was conducted during August 2022. Results: Insulin therapy is the priority therapeutic approach. However, in cases of difficulty adhering or refusing treatment, as well as for patients with normal blood glucose levels but postprandial changes, the use of oral antihyperglycemic agents, such as metformin, is suggested to ensure blood glucose levels remain within normal parameters. Conclusions: The treatment of choice for GDM is well defined, but further studies are needed to elucidate the future consequences of maternal metformin use during pregnancy on children and newborns.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus; Insulin; Metformin; Blood Glucose.

1- Centro Universitário de Pato Branco

1- INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico hiperglicemiante, causado pela falta de insulina ou, mais comumente, causado pela resistência das células periféricas à ação desse hormônio. A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), por sua vez, é quando os índices glicêmicos da paciente se elevam pela primeira vez durante a gravidez, caracterizando a intolerância a carboidratos.

Essa é uma patologia que vem crescendo graças ao aumento da obesidade e sedentarismo na população feminina. Segundo estudos, estima-se que, aproximadamente, 16% dos nascidos vivos foram gerados por mulheres que tiveram, em algum momento, hiperglicemia durante o período gestacional (ZAJDENVERG et al, 2022). Além disso, a DMG tem um predomínio de 3% a 25% das gestações, tendo variações quanto ao grupo étnico, à população e ao critério diagnóstico escolhido (ASENJO, 2020).

Na gestação a DM se instala devido ao desenvolvimento da resistência das células periféricas à ação da insulina, e essa relação acontece em razão do aumento natural de hormônios contrarreguladores da insulina nesse período. O principal hormônio envolvido nesse processo é o lactogênio placentário, porém, atualmente, reconhece-se a função de outros hormônios nesse distúrbio, como o cortisol, estrogênio, progesterona e a prolactina (SBEM, 2021).

O diagnóstico da DMG é feito mediante exames de rotina dos três trimestres, incluindo teste de glicemia em jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1C). A partir do resultado dos exames e de qual trimestre foi realizado, é possível identificar o tipo de diabetes (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022).

Logo que diagnosticada a doença, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, a fim de prevenir o desenvolvimento de más formações congênitas e outras complicações no feto. O tratamento da DMG pode ser feito tanto com insulinoterapia, que é o tratamento de primeira linha, quanto com hipoglicemiantes orais, da mesma forma que no DM tipo II (ANTUNES JÚNIOR, 2019).

Porém, mesmo o tratamento com insulina sendo primeira linha de escolha, na maioria das vezes, os hipoglicemiantes orais, como a Metformina e a Glibenclamida, são escolhidos. Isso porque, além desses medicamentos conseguirem fazer seu papel e controlar os níveis de glicose, eles melhoram a adesão da população. Enquanto a insulinoterapia, embora mais benéfica à paciente, piora a adesão das gestantes.

O principal motivo para que a insulinoterapia seja a primeira escolha, indicada pela Sociedade Brasileira de Diabetes, é tanto pela sua eficácia elevada no tratamento, quanto pelo baixo risco que oferece para o feto ainda em vida intrauterina e no pós-parto. Diferente da Metformina, que é um medicamento que pode passar pela placenta e ter efeitos futuros, que ainda estão sendo estudados, nocivos ao feto.

Portanto, o presente estudo foi realizado a fim de elucidar o tratamento da DMG oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e analisar a segurança dos medicamentos usados nas gestantes, de acordo com sua eficácia e adesão pela população alvo. Dessa forma, este artigo se justifica pela alta prevalência de DMG atualmente e pela importância de bons estudos e informações a respeito dos melhores tratamentos encontrados no SUS, como aquele que oferece menor risco para a mãe e para o feto.

Este estudo irá conceituar e explicar a fisiopatologia da DMG assim como demonstrar como é o diagnóstico correto da doença, descrever os princípios farmacológicos dos medicamentos usados no SUS para o tratamento, bem como apresentará o nível de segurança de cada um dos medicamentos aqui abordados, avaliando os impactos maternos e fetais provocados pelo uso das medicações, comparando os riscos e benefícios entre aqueles citados.

2- MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura integrativa relacionada ao tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional entre os anos de 2012 e 2022. Optou-se pela realização de uma revisão integrativa, definida como um instrumento de identificação, síntese, obtenção e análise da literatura direcionada a um tema específico. Permite, ainda, construir análise ampla da literatura, abordando, inclusive, discussões sobre métodos e resultados das publicações analisadas. O objeto de estudo foi a análise do conhecimento sobre a opção mais viável para o tratamento da Diabetes Mellitus durante a gestação, conforme as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, UpToDate e PubMed.

A coleta de dados se deu no mês de agosto de 2022 e janeiro de 2023. Adotaram-se como critérios de inclusão: artigos disponíveis integralmente, publicação em português ou inglês em periódicos nacionais e internacionais e indexação nas bases de dados referidas no período de 2012 a 2022. A partir disso, foram selecionados 15 artigos como corpus de análise, sendo indexados 4 no Google Acadêmico, 3 na SciELO, 1 no UpToDate e 7 no PubMed. Além disso, foram acrescentados dois documentos oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes e também da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.

3- RESULTADOS

A gestação se caracteriza como uma condição diabetogênica devido ao surgimento de condições hiperglicêmicas associadas ao desenvolvimento trofoblástico e aumento de hormônios previamente existentes, como o cortisol e a prolactina, que são acompanhados pela elevação do lactogênio placentário humano e de enzimas placentárias que degradam insulina (SBD, 2020). Nesse sentido, mediante tais mecanismos, diminuem-se os receptores de reconhecimento insulínico, desenvolvendo, como resposta compensatória, o aumento de insulina e a possibilidade de resistência a ela, que, por fim, pode evoluir para disfunção das células pancreáticas beta (FEBRASGO, 2019).

O DMG consiste na intolerância, de gravidade variável e proporcional ao aumento da glicemia materna, a carboidratos que induz, a curto e longo prazo, ao prejuízo do binômiomaterno-fetal, seja de modo transitório ou persistente, tornando-se um fator de risco para o surgimento de Diabetes Mellitus tipo 02 e síndrome metabólica, tanto no conceito quanto na mulher (SBD, 2020). O recém-nascido tem maiores chances de sofrer hipoglicemia neonatal, maior suscetibilidade a malformações no primeiro trimestre e crescimento anormal no terceiro trimestre, desenvolvendo-se acima do percentil 90. Já no âmbito de consequências maternas, evidencia-se maior probabilidade de abortamento e parto cesáreo (FEBRASGO, 2019).

O rastreio de DMG na gestação está incluído nos exames de rotina dos três trimestres, com o teste de glicemia de jejum no primeiro e terceiro trimestre e no segundo o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) quando níveis de glicose >126 mg/dL são encontrados no primeiro trimestre de gestação indica que a mulher já possuía DM e descobriu apenas naquele momento.

Entretanto, quando os níveis mostram $>92\text{mg/dL}$ e $<125\text{mg/dL}$, isso indica que ela desenvolveu DMG pelo estado metabólico que se encontra, e isso pode melhorar com o fim da gestação ou não (SBD, 2022). E, por fim, caso os resultados sejam menores que 92 mg/dL, mas próximos disso e a paciente tenha fatores de risco para o desenvolvimento de DMG, como idade materna avançada, sobre peso ou ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central excessiva de gordura corporal, história familiar em parentes de primeiro grau. Já são necessárias orientações sobre mudanças no estilo de vida e acompanhamento mais próximo.

Além disso, caso seja encontrado um valor menor de 92mg/dL, o TOTG 75g deve ser solicitado no segundo trimestre, entre a vigésima quarta e vigésima oitava semanas, paracomplementar o rastreio. Já para aquelas gestantes que iniciaram o pré-natal entre 20 a 28 semanas de gestação, apenas o TOTG 75g deve ser realizado. Quando o pré-natal for iniciado após a vigésima oitava semana de gestação, o TOTG 75g deve ser solicitado imediatamente. A partir da vigésima quarta semana, para fechar o diagnóstico através do TOTG 75g deve-se obter ao menos um dos seguintes valores: jejum entre 92-125 mg/dL, dosagem após uma hora maior ou igual a 180 mg/dL ou dosagem após duas horas entre 153-199 mg/dL(FEBRASGO, 2019).

Finalmente, no terceiro trimestre de gestação, por sua vez, é realizado apenas o exame de glicemia em jejum novamente, mesmo que os exames anteriores tenham resultados normais, pois nesse período da gestação há grande aumento do peso materno e fetal. Assim, o resultado esperado nesse último exame é a glicemia de jejum $<92\text{ mg/dL}$, visto que acimadesse valor é fechado o diagnóstico de DMG (FEBRASGO, 2019).

Considerando as consequências da hiperglicemia não controlada e das possíveis maneiras de sua identificação, faz-se necessário o tratamento dessa condição, a fim de evitar partos prematuros (com menos de 37 semanas), perdas fetais e neonatais, natimortos, anomalias e malformações congênitas, assim como reduzir casos de macrossomia (peso maior que 4 kg ou maior que o percentil 90 para a idade gestacional), que, por sua vez, aumenta o número de complicações obstétricas ((NEGRATO et al., 2012), como distocia de ombros e pré-eclâmpsia (DURNWALD, 2022).

A partir disso, a abordagem terapêutica inicial corresponde a modificações no estilo de vida, adesão à terapia nutricional médica (NEGRATO et al., 2012), com diminuição do consumo de açúcares e carboidratos, e prática de atividades físicas, optando-se por movimentos aeróbicos moderados durante um período de 30 a 60 minutos na maioria dos dias da semana (DURNWALD, 2022). De tal forma, espera-se, juntamente ao controle do adequado ganho de peso da gestante, que níveis glicêmicos próximos da normalidade ou normais sejam alcançados (NEGRATO et al., 2012) dentro da condição pré-existente(gravidez), com o intuito de prevenir também o desenvolvimento de cetose, ainda que rara, e contribuir para o bem-estar fetal (DURNWALD, 2022).

Contudo, a partir do automonitoramento diário, é possível identificar, a partir do aumento da circunferência abdominal, volume de líquido anormal (polidrâmnio) e aumento da glicemia, em pacientes que necessitam do auxílio da terapia farmacológica devido ao aumento, em uma semana, de mais de 30% dos níveis de glicose em relação aos parâmetros ideais. Dessa maneira, a primeira conduta médica, sob âmbito de segurança, eficácia e ausência de transferência placentária, consiste na recomendação de insulinoterapia, que também é indicada para mulheres diabéticas, em uso ou não de anti-hiperglicemiantes orais (metformina ou glibenclamida), que planejam engravidar ou que já tenham o diagnóstico confirmado de gravidez (DURNWALD, 2022).

Dentre as opções disponíveis para insulinoterapia, têm-se os análogos de insulina, que podem ser divididos em ação curta (lispro, asparte e glulisina), que reduzem glicose

pós-prandial, previnem episódios de hipoglicemia pós-prandial e não atravessam a barreira placentária, e ação longa (glargina e detemir), os quais, apesar de terem potencial para evitarm mais episódios de hipoglicemia (quando comparados aos análogos de ação curta), não possuem pico de funcionamento pronunciado, como a insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn), e dependem de mais estudos para avaliação de sua segurança, devido à possibilidade de interação com imunoglobulinas G, que podem realizar a transferência placentária e, assim, desencadear um estímulo excessivo da função pancreática fetal, adquirindo, portanto, caráter imunogênico (NEGRATO et al., 2012).

Atualmente, as opções mais recomendadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes são as insulinas humanas NPH e Regular, uma vez que, existem mais estudos em mulheres grávidas que preveem mais segurança desse tipo de insulina e, além disso, as insulinas humanas são de fácil acesso e baixo custo para sistema público de saúde no Brasil (SBD, 2022).

Em seguida, novamente, uma avaliação deve ser realizada, considerando a adaptação e uso da terapia proposta. Caso não atingida a meta terapêutica, situações de recusa ou incapacidade de adesão, os agentes anti-hiperglicêmicos são alternativos ou, até mesmo, primeira escolha, como nos casos de níveis normais de glicose no sangue em jejum e hiperglicemia pós-prandial modesta (DURNWALD, 2022).

Os agentes anti-hiperglicêmicos orais selecionados correspondem à metformina e à glibenclamida, também chamada de gliburida ou glibenciclamida. Quando comparados, ambos possuem taxas semelhantes de mortalidade perinatal, hipoglicemia neonatal e distúrbios hipertensivos, bem como realizam transferência placentária, mas, em relação à glibenclamida, a metformina resultou em menor peso médio ao nascer, menos macrossomiae menor ganho de peso gestacional (DURNWALD, 2022). Nesse contexto, por tais motivos, os aspectos farmacológicos desta serão, nesse trabalho, priorizados diante daquela.

A metformina é uma biguanida de segunda geração que reduz os níveis de glicose por diferentes pontos de atuação. Ela tem o fígado como o principal órgão-alvo e sua redução glicêmica ocorre, principalmente, pela ação do medicamento no tecido hepático. No hepatócito, é responsável por causar inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, bem como da estimulação da glicogênese, enquanto nos tecidos periféricos insulinodependentes, como na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose, provando redução abrupta nos níveis glicêmicos (VIOLLET; FORETZ, 2013). E no trato gastrointestinal, reduz a absorção de glicose e também aumenta o consumo periférico dela, sendo um estímulo para aumento da sensibilidade à insulina (SOUZA et al., 2019).

Para alguns autores, existe um mecanismo similar entre a DMG e a Diabetes Mellitus tipo 2, que possui o antidiabético em questão, metformina, como primeira escolha. Além disso, segundo (WEINERT et al.; 2011) estudos realizados em mulheres portadoras da Síndrome de Ovários Policísticos (SOP) consideram a metformina segura para ser usada durante toda a gestação, inclusive durante o primeiro trimestre, sendo sua eficácia e segurança comparadas às da insulina, não apontando evidências que mostrem prejuízo materno-fetal ou tenha caráter teratogênico.

Dessa maneira, nota-se que a abordagem da DMG a partir da metformina seria vantajosa pensando em custo-benefício, segurança e facilidade de administração, quando comparada à insulina. (SOUZA et al., 2019). Entretanto, a indicação terapêutica da metformina deve ocorrer apenas em casos de: dificuldade de acesso ou de administração da insulina; limitações de conservação e armazenamento sob refrigeração; necessidade de altas doses diárias de insulina (>100 UI); ganho de peso excessivo em uso da insulina; e

portadores de distúrbio metabólico com alta gordura abdominal/visceral (ARAUJO et al., 2021).

Isso porque alguns estudos realizados mostram malefícios fetais a curto e longo prazo do uso da Metformina, principalmente, quando associado à insulinoterapia, visto que há transferência placentária da biguanida. Entre eles (SOUZA et al., 2019), um estudo de caso-controle evidenciou, a partir de algumas características maternas, como diagnóstico anterior de DM, aumento do peso, maior número de gravidezes anteriores e idade avançada, a obesidade como principal componente para a associação do agente anti-hiperglicêmico em questão à insulinoterapia. Porém, o tratamento mal sucedido, a partir da avaliação da idade gestacional, Índice de Massa Corporal (IMC) e glicemia de jejum, aumentam o índice ponderal do recém-nascido, tal qual a incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e de hipoglicemia neonatal (a glibenclamida não mostrou esse impacto ao feto em um estudo comparativo) (SILVA et al.; 2013). Para evitar tais condições, é essencial identificar precocemente o grupo com maior risco de falha terapêutica para amenizar o impacto das possíveis consequências citadas.

Consoante (SILVA et al, 2013), outro estudo foi realizado, dessa vez retrospectivo observacional com 104 gestantes que apresentavam DMG e necessitavam de um tratamento medicamentoso com o uso da metformina e dietoterapia. As gestantes foram divididas em dois grupos: um com sucesso terapêutico e outro com falha terapêutica. No grupo que atingiu sucesso (78,8%), a droga foi utilizada até o parto, já no grupo com falha (21,2%), a metformina precisou ser substituída pela insulina.

Através desse estudo, foi possível observar que as gestantes que atingiram sucesso terapêutico apresentavam uma idade gestacional maior no momento do diagnóstico, um índice de massa corporal menor e uma glicemia em jejum no TOTG 75g menor que as gestantes do outro grupo. Notou-se também que os recém-nascidos das mulheres que apresentaram falha terapêutica com metformina tiveram um alto índice ponderal, sendo considerados recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG) (SILVA et al, 2013).

Ainda, segundo dois ensaios clínicos randomizados, identificou-se que crianças que foram expostas à metformina durante a gestação apresentaram um peso médio maior aos quatro anos de idade quando comparadas a outras crianças da mesma idade que não foram expostas à metformina no útero. Segundo a mesma linha de raciocínio, outro estudo, desse vez do PregMet, feito com 197 crianças e controlado por placebo com alta adesão, comparou tratamento com metformina ao placebo durante a gravidez. Neste acompanhamento baseado em questionário com 1 ano de idade, as crianças expostas à metformina durante a vida fetal eram mais pesadas do que as crianças do grupo placebo (HANEM, 2018).

Por fim, uma revisão sistemática e meta-análise feita pela PLoS Med identificou uma alteração na trajetória de crescimento pós-natal de crianças que tiveram contato com a Metformina no útero e aquelas pelas quais as mães foram tratadas com insulina. Notou-se, nesse estudo, que os bebês que tiveram exposição à Metformina durante a gestação possuem menor índice ponderal, perímetro cefálico e perímetro torácico sem alteração da circunferência abdominal, enquanto na primeira infância tornam-se crianças mais pesadas e com IMC mais alto. Isso, por sua vez, indica que essas crianças sofrem um processo chamado “recuperação de crescimento” após o nascimento, correndo maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 mais tarde na vida (TARRY-ADKINS, 2019).

Portanto, apesar da alta eficácia terapêutica e não teratogenicidade materno-fetal da metformina, estudos ainda incertos indicam efeitos na saúde da prole a curto e longo prazo. Ou seja, a insulinoterapia deve ser a primeira opção do tratamento da DMG, visto

suas vantagens para a futura prole, porém, em casos de problemas com o seu uso, principalmente a má adesão ao tratamento pelas dificuldades de armazenamento e aplicação, então a Metformina pode ser considerada no plano terapêutico.

4- CONCLUSÕES

Conclui-se, mediante as informações coletadas, que o tratamento precoce da DMG é um fator de proteção e é indispensável para evitar as consequências que coloquem em risco o bom desenvolvimento gestacional e do feto. Nessa circunstância, a primeira medida abrange mudanças no estilo de vida materno, sendo que, mediante a monitorização constante da glicose, o tratamento farmacológico pode, ou não, ser definido.

A prioridade da abordagem farmacológica contempla a insulinoterapia. Entretanto, em razão da comodidade posológica, da facilidade de uso em situações de reduzida infraestrutura, da viabilidade técnica, plausibilidade dos mecanismos de ação, assim como para pacientes que apresentam níveis glicêmicos normais, mas com alteração pós-prandial, sugere-se o uso de agentes anti-hiperglicemiantes orais, como a Metformina, na tentativa de garantir que a concentração glicêmica permaneça normal.

Os estudos analisados e apresentados neste artigo mostram que tanto a insulina exógena quanto a Metformina cumprem seu papel no controle glicêmico materno se administrados da maneira correta e, além disso, ambos não demonstram riscos teratogênicos materno-fetais. Porém, foram encontradas alterações ponderais ao nascer e na primeira infância das crianças expostas a Metformina no útero, visto que esse é um medicamento que tem capacidade de transpor a barreira placentária, onde permanece em altas concentrações durante a gestação.

Foram vistos estudos randomizados, sistemáticos e meta-análises que concluíram que, em comparação com a insulinoterapia, a administração da Metformina na gravidez resultou em peso menor ao nascer e aumento ponderal, maior estatura e IMC, destas mesmas crianças, a partir dos 18 meses de vida com pico aos 4 anos de idade. Como também, mostram maior tendência ao desenvolvimento de comorbidades na fase adulta.

Contudo, todos esses estudos definem-se inconclusivos para a compreensão do verdadeiro impacto em longo prazo do uso dessa droga durante a gestação, principalmente devido à travessia placentária associada.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Maria do Céu et al. Consenso "Diabetes Gestacional": Atualização 2017. **Revista Portuguesa de Diabetes**, Coimbra - Portugal, ano 2017, v. 1, n. 1, p. 24-38, 1 dez. 2017. DOI 10.29327/557753. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-12-n%C2%BA-1-Mar%C3%A7o-2017-Recomenda%C3%A7%C3%B5es-p%C3%A7oC3%A7o-24-38.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2023.
- ANTUNES JÚNIOR, Breno Dos Santos; SALES, Camylle de Sousa; SILVA, Danielle Cristina Rodrigues Martins; SOUZA, José Helvécio Kalil de. Alternativas à Insulinoterapia Disponíveis no SUS para Gestante com Diabetes Gestacional: Alternatives to Insulinotherapy Available in SUS for Pregnant with Diabetes Gestacional. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Cianorte - Paraná, ano 2019, v. 27, n. 1, p. 71-81, 1 jun. 2019. ISSN 2317-4404. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190704_104146.pdf. Acesso em: 30 jan. 2023.
- Araújo PH, Gregio AC, Scardua JL, Trindade CR. **Antidiabéticos orais no diabetes gestacional: revisão** literatura. **Femina**, 2021;49(3):177-82.
- Asenjo C. E. C.; Camac L. A. L. O uso da metformina na gravidez: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 42, p. e2082, 12 mar. 2020.
- BRASIL. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2019-2020. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. São Paulo: Clannad, 2019, p. 269-277.
- CHAVEZ-GARCIA, Linet et al. **Gestational diabetes adherence to treatment and metabolic control**. Rev. méd. Chile, Santiago, v. 147, n. 5, p. 574-578, May 2019. Available from <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000500574&lng=en&nrm=iso>.
- DURNWALD, Celeste. **Gestational diabetes mellitus: Glucose management and maternal prognosis**. Literature review. University of Pennsylvania. Mar/Jul, 2022.
- Filhos de mulheres com diabetes - UpToDate*. (n.d.). Retrieved January 30, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes?search=filhos%20de%20mulheres%20com%20diabetes&source=search_result&electedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Liv Guro Engen Hanem, Solhild Stridsklev, Pétur B Júlíusson, Øyvind Salvesen, Mathieu Roelants, Sven M Carlsen, Rønnaug Ødegård, Eszter Vanyk, **Uso de metformina em gestações com SOP aumenta o risco de sobrepeso aos 4 anos de idade: acompanhamento de dois RCTs**, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 103, Edição 4, abril de 2018, páginas 1612-1621, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02419>.
- NEGRATO, Carlos Antonio; JÚNIOR, Renan Magalhães Montenegro; KOSTRISCH, Lilia Maria Von; GUEDES, Maria Fátima; MATTAR, Rosiane; GOMES, Marilia B. **Análogos de insulina no tratamento do diabetes gestacional**. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, ano 12, v. 56, n. 7, p. 405-414, 1 out. 2012. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000700001>.
- Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, Martins L, Silva MR, Silva JC. **Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus**. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:87---93. DOI <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2016.04.004>.
- SILVA, Jean Carl; SOUZA, Bárbara Vicente de; SILVA, Mariana Ribeiro e. **Preditores desucceso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional**. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Joinville, SC, ano 13, v. 1, n. 13, p. 129-135, 17 jul. 2013. DOI <https://doi.org/10.1590/S1519-38292013000200006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/XVvp6Rb394QXJqS4m4HWHqjF/?lang=pt#:~:text=O%20grupo%20que%20obteve%20sucesso,jejum%20no%20teste%20de%20diagn%C3%A7%C3%B3stic>. O. Acesso em: 25 jan. 2023.
- SOUZA, Matheus Leite Ramos de; SILVA, Rodrigo Ribeiro e; SILVA, Thiago Ribeiro; OLIVEIRA, Larissa Cano de; DIENSTMAN, Guilherme; NASCIMENTO, Iramar Baptista do; SILVA, Jean Carl. **Fatores associados à necessidade de insulina como tratamento complementar à metformina na diabetes mellitus gestacional**. Artigo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41:697-702.
- Tarry-Adkins, J. L., Aiken, C. E., & Ozanne, S. E. (2019). **Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis**. *PLOS Medicine*, 16(8), e1002848. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1002848>.
- WEINERT, Letícia Schwerz et al. **Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2011, v.55, n. 7 [Acessado 29 Agosto 2022] , pp. 435-445. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/XVvp6Rb394QXJqS4m4HWHqjF/?lang=pt#:~:text=O%20grupo%20que%20obteve%20sucesso,jejum%20no%20teste%20de%20diagn%C3%A7%C3%B3stic>. Zajdenverg L, Façanha C, Dualib P, Golbert A, Moisés E, Calderon I, Mattar R, Francisco R, Negrato C, Bertoluci M. **Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-11, ISBN: 978-65-5941-622-6.
- Zajdenverg L, Dualib P, Façanha C, Goldbert A, Negrato C, Forti A, Bertoluci M. **Tratamento farmacológico do diabetes na gestação**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-13, ISBN: 978-65-5941-622-6.