

## Uso da metformina como monoterapia no manejo do *Diabetes mellitus* gestacional

Use of metformin as monotherapy in the management of gestational *Diabetes mellitus*

Uso de metformina como monoterapia en el manejo de la *Diabetes mellitus* gestacional

Recebido: 08/01/2024 | Revisado: 15/01/2024 | Aceitado: 16/01/2024 | Publicado: 19/01/2024

**Amanda Fauth de Pádua Coelho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6578-9933>

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: [amanda\\_fauth@hotmail.com](mailto:amanda_fauth@hotmail.com)

**Clarissa Vasconcelos de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1536-802X>

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: [clarissaoliveira@fag.edu.br](mailto:clarissaoliveira@fag.edu.br)

### Resumo

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é um distúrbio caracterizado por um estado de intolerância à glicose, detectada pela primeira vez na gestação, resultando em hiperglicemia de níveis variáveis, podendo ou não persistir após o parto. Para a maioria das mulheres com DMG, o monitoramento, orientação nutricional e mudança no estilo de vida são suficientes para o tratamento. Entretanto, algumas mulheres podem necessitar de tratamento medicamentoso. Os antidiabéticos orais (ADO), como a metformina, não são drogas de primeira escolha para o tratamento de DMG, mas podem ser considerados em algumas situações. Este trabalho tem como objetivo obter a taxa de sucesso terapêutico da monoterapia com metformina em gestantes com DMG, além de analisar a presença de obesidade e idade materna avançada como possíveis fatores associados à doença e ao tratamento. Trata-se de uma pesquisa descritiva, com abordagem quantitativa, mediante análise de prontuários de gestantes com DMG. Os resultados deste estudo demonstraram que a monoterapia com metformina não foi eficaz em mais da metade dos casos, e destacaram a importância do seguimento das recomendações mais atuais para o tratamento do DMG. A grande maioria das gestantes (91,8%) apresentou IMC gestacional que configura sobrepeso ou obesidade, ressaltando a presença do excesso de peso como um fator determinante para o desenvolvimento da doença, e a necessidade de um acompanhamento pré-natal adequado.

**Palavras-chave:** *Diabetes mellitus*; Gestação; Metformina; Antidiabéticos orais; Obesidade.

### Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a disorder characterized by a state of glucose intolerance, detected for the first time during pregnancy, resulting in hyperglycemia of variable levels, which may or may not persist after birth. For most women with GDM, monitoring, nutritional guidance and lifestyle changes are sufficient for treatment. However, some women may require drug treatment. Oral antidiabetics (OAD), such as metformin, are not first-choice drugs for the treatment of GDM, but they can be considered in some situations. This work aims to obtain the therapeutic success rate of monotherapy with metformin in pregnant women with GDM, in addition to analyzing the presence of obesity and advanced maternal age as possible factors associated with the disease and treatment. This is a descriptive research, with a quantitative approach, through analysis of medical records of pregnant women with GDM. The results of this study demonstrated that metformin monotherapy was not effective in more than half of the cases, and highlighted the importance of following the most current recommendations for the treatment of GDM. The vast majority of pregnant women (91.8%) had a gestational BMI that constitutes overweight or obesity, highlighting the presence of excess weight as a determining factor in the development of the disease, and the need for adequate prenatal care.

**Keywords:** *Diabetes mellitus*; Pregnancy; Metformin; Oral antidiabetics; Obesity.

### Resumen

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es un trastorno caracterizado por un estado de intolerancia a la glucosa, detectada por primera vez durante el embarazo, que produce hiperglucemia de niveles variables, que puede persistir o no después del nacimiento. Para la mayoría de las mujeres con DMG, el seguimiento, la orientación nutricional y los cambios en el estilo de vida son suficientes para el tratamiento. Sin embargo, algunas mujeres pueden necesitar tratamiento farmacológico. Los antidiabéticos orales (ADO), como la metformina, no son fármacos de primera elección para el tratamiento de la DMG, pero pueden considerarse en algunas situaciones. Este trabajo tiene como objetivo obtener la tasa de éxito terapéutico de la monoterapia con metformina en mujeres embarazadas con DMG, además de analizar la presencia de obesidad y edad materna avanzada como posibles factores asociados a la

enfermedad y al tratamiento. Se trata de una investigación descriptiva, con enfoque cuantitativo, mediante el análisis de historias clínicas de gestantes con DMG. Los resultados de este estudio demostraron que la monoterapia con metformina no fue efectiva en más de la mitad de los casos y resaltaron la importancia de seguir las recomendaciones más actuales para el tratamiento de la DMG. La gran mayoría de las gestantes (91,8%) presentó un IMC gestacional que constituye sobrepeso u obesidad, destacándose la presencia de exceso de peso como factor determinante en el desarrollo de la enfermedad, y la necesidad de una adecuada atención prenatal.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus*; Gestación; Metformina; Antidiabéticos orales; Obesidad.

## 1. Introdução

O mau controle da glicemia no DMG, resultando em hiperglicemia, pode ocasionar desfechos desfavoráveis tanto para a mãe quanto para o feto. Nem sempre a mudança no estilo de vida, por meio da terapia nutricional e realização de atividade física, é suficiente para atingir as metas glicêmicas previstas para as gestantes com DMG. Sendo assim, há a necessidade de administração de medicamentos específicos para o controle glicêmico ideal, a fim de evitar possíveis complicações (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2019).

Um medicamento tem por objetivo produzir determinado efeito terapêutico, prevenindo, curando ou diminuindo os sintomas de uma doença (Rang & Dale, 2016). Tendo em vista seus propósitos, além da análise da segurança e dos efeitos a longo e curto prazo, avaliar o sucesso terapêutico de um fármaco também é de suma importância na Medicina, ajudando na promoção de tratamentos mais adequados e eficazes.

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo obter a taxa de sucesso terapêutico da monoterapia com metformina em gestantes com DMG, além de analisar a presença de obesidade e idade materna avançada como possíveis fatores associados à doença e ao tratamento.

### 1.1 Fisiopatologia do diabetes mellitus gestacional

A hiperglicemia é uma condição médica em que os níveis de glicose no sangue se encontram acima dos valores considerados normais, sendo uma das condições mais comuns durante a gravidez. Para a população geral, a glicemia em jejum não deve ultrapassar 100 mg/dL, considerando-se um paciente como pré-diabético aquele que possui glicemia de 100-125 mg/dL, e diabético aquele que apresenta valores acima de 125. Para as gestantes, os valores são mais rigorosos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a hiperglicemia detectada pela primeira vez na gravidez pode ser classificada em: diabetes mellitus diagnosticada na gestação, com glicemia em jejum maior que 125 mg/dL; ou em diabetes mellitus gestacional (DMG), com glicemia em jejum de 92-125 mg/dL. A hiperglicemia na gravidez aumenta o risco de complicações, como infecções, lesões no parto, hemorragia pós parto, hipertensão, anomalias congênitas e mortes de recém-nascidos devido a problemas respiratórios (International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2018; Zajdenverg et al, 2022).

Na segunda metade da gestação, ocorre um aumento da resistência à insulina na gestante, resultante de uma adaptação fisiológica pelos hormônios placentários anti-insulínicos, que possibilitam o fornecimento adequado de glicose para o feto. A placenta produz cortisol, estrógeno, progesterona, prolactina e o hormônio lactogênio placentário (HPL), considerados diabotogênicos por diminuírem a sensibilidade insulínica. O HPL aumenta seus níveis a partir do segundo trimestre, momento em que, conseqüentemente, a resistência à insulina também aumenta (Reis et al, 2019).

A diminuição da sensibilidade à insulina advém de a glicose ser uma molécula indispensável para o feto. Por essa razão, a redução da sensibilidade é uma adaptação de grande importância no fornecimento da glicose em quantidade apropriada para o feto e seu desenvolvimento. No entanto, algumas gestantes desenvolvem intolerância à glicose, ocasionada pela redução adicional da sensibilidade e uma incapacidade de compensar com um aumento da secreção de insulina. Além de o conceito solicitar constantemente glicose e aminoácidos, durante a gestação há a necessidade de ácidos graxos e colesterol,

atrelada às modificações hormonais. Essas adaptações que ocorrem, também estão relacionadas com as manifestações fisiopatológicas do DMG (Reis et al, 2019).

No primeiro trimestre, as alterações estimuladas pelos hormônios placentários pouco impactam o metabolismo dos carboidratos. Porém, ao decorrer da gestação, com o crescimento da placenta, ocorre uma maior produção dos hormônios que antagonizam a ação da insulina. Dessa forma, no segundo e terceiro trimestre, há aumento da resistência à insulina e pode ocorrer a instalação do DMG quando a solicitação da produção de insulina é maior do que a capacidade que as células beta tem em produzi-la. Além disso, a degradação da insulina por enzimas da membrana placentária também faz parte das condições que levam à hiperglicemia materna (Reis et al, 2019).

Os fatores de risco para o desenvolvimento do DMG devem ser rastreadas e incluem a obesidade ou ganho excessivo de peso durante a gravidez, deposição central de gordura corporal, histórico familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, baixa estatura e idade materna avançada. Entre esses fatores, destaca-se o excesso de peso, o qual aumenta em três vezes a chance de desenvolver diabetes gestacional (Reis et al, 2019).

## **1.2 Diabetes mellitus gestacional e a obesidade**

O número de gestações afetadas pela obesidade aumentou substancialmente em todo o mundo (Chen et al, 2018). Estudos evidenciam que a obesidade materna está associada a riscos elevados para a prole, como macrossomia fetal, doenças cardíacas e metabólicas, distúrbios do neurodesenvolvimento e aumento da mortalidade perinatal. Um estudo de coorte mostrou que a obesidade materna estava associada a quase 25% de natimortos ocorridos entre 37 e 42 semanas de gestação, evidenciando um aumento pronunciado no risco de natimorto com o aumento do índice de massa corporal (IMC) (Yao et al, 2014).

O desenvolvimento do DMG é uma das complicações mais comuns em gestantes obesas, e advém de diversos mecanismos subjacentes que aumentam o risco de desenvolvimento da doença nessa população, como a resistência à insulina e as alterações na sinalização deste hormônio (Creanga et al, 2022). Em mulheres no período gestacional, a doença representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de complicações maternas e fetais além do diabetes gestacional, como síndromes hipertensivas na gestação, prematuridade, obesidade infantil, entre outras (Yao et al, 2014).

Um estudo desenvolvido pelo Serviço de Diabetes do HUPE demonstrou uma prevalência significativa de obesas com diabetes gestacional, acompanhadas pelos Serviços de Obstetrícia e Diabetes da UERJ entre 2011 e 2012. Das 43 pacientes estudadas, mais da metade eram obesas e 44% destas possuíam IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup> no momento da concepção (Braga et al, 2013). Cysneiros et al (2020) identificou em seu estudo que cerca de 78,9% das gestantes estavam com excesso de peso antes da gestação e 80,7% durante o período gestacional.

Uma metanálise sobre o assunto, analisou dados sobre 27.675 mulheres grávidas, e demonstrou que a obesidade central materna está diretamente associada ao risco de desenvolver DMG (Yao et al, 2020). Segundo pesquisa do Ministério da Saúde (MS) realizada em 2018, 20,7% das mulheres no Brasil são obesas, percentual preocupante ao considerar que é um problema de saúde em expansão entre mulheres em idade reprodutiva (Vigitel Brasil, 2018).

Visto a evidente relação entre obesidade e desfechos adversos na saúde materna e fetal, é de suma importância que os profissionais da saúde sejam qualificados para identificar a doença e orientar adequadamente as pacientes. Para isso, em 2022, foram adotadas pelo MS curvas e recomendações de ganho de peso gestacional (GPG) específicas para as gestantes brasileiras. O GPG deve ser acompanhado em todas as consultas de pré-natal, e as recomendações sobre o ganho de peso variam de acordo com o IMC pré-gestacional (FEBRASGO, 2023).

### 1.3 *Diabetes mellitus* gestacional e a idade materna

A opção por uma gestação tardia tem se tornado cada vez mais comum, e uma realidade mundial no século XXI, tendo em vista o aumento da inserção feminina no mercado de trabalho e o maior tempo de estudo das mulheres (Martins e Menezes, 2022). A idade materna avançada é fator de risco para diversas complicações, tanto maternas, quanto fetais. Para o Ministério da Saúde, gestantes com idade igual ou superior a 35 anos são consideradas em idade avançada (Ministério da Saúde, 2012). Estudos mostram que mulheres entre 35 a 39 anos têm quase o dobro de risco de desenvolver DMG, e as com mais de 40 anos têm quase quatro vezes o risco de desenvolvimento da doença (Frick, 2021).

Uma metanálise analisou dez estudos acerca do impacto da idade materna avançada sob a mãe e o feto, e concluiu que mulheres com mais de 35 anos tinham maior probabilidade de apresentar excesso de peso, diabetes gestacional e hipertensão gestacional. Além disso, essas mulheres também tiveram piores resultados perinatais, como parto prematuro, bebês com baixo peso ao nascer e piores índices de Apgar. A pesquisa também constatou que mulheres em idade materna avançada apresentaram maiores taxas de mortalidade perinatal e natimorto (Pinheiro, 2019).

O risco de resultados obstétricos e perinatais adversos é maior em mulheres em idade materna avançada, mesmo naquelas sem comorbidades, como hipertensão gestacional ou diabetes, o que sugere que o avanço da idade para a gestação é um forte fator de risco independente por si só (Pinheiro, 2019).

### 1.4 Complicações do *Diabetes mellitus* gestacional

A hiperglicemia na gestação está associada ao risco de diversos desfechos adversos maternos e fetais. Dentre as complicações maternas estão a candidíase vaginal, o polidrâmnio, as doenças hipertensivas da gravidez, a cesárea, o surgimento ou agravamento das complicações crônicas do DM, etc. Durante o DMG, o feto se desenvolve em um ambiente intrauterino inadequado, estando sujeito a várias alterações metabólicas que resultam em uma maior morbidade perinatal, como macrossomia, toco-traumatismo, abortamento, malformações, óbito intrauterino, prematuridade, hipoglicemia neonatal, entre outros (Zajdenverg et al, 2022; Reis et al, 2019).

Da mesma forma, há possíveis complicações futuras maternas: risco aumentado para desenvolver DM tipo 2 e recidiva do DMG em gestações subsequentes; e complicações futuras para a prole: sequelas de malformações e risco aumentado para desenvolver síndrome metabólica, obesidade e hipertensão arterial sistêmica (Zajdenverg et al, 2022).

### 1.5 Diagnóstico do *Diabetes mellitus* gestacional

A pesquisa do diabetes mellitus (DM) na primeira consulta do pré-natal e entre a 24ª e 28ª semana de gestação através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), fornece a oportunidade de reduzir o risco de anomalias congênitas e de alertar para o tratamento mulheres que antes desconheciam o diagnóstico de DM. As doenças podem ser classificadas como: diabetes mellitus diagnosticada na gestação e diabetes mellitus gestacional (Zajdenverg et al, 2022).

O painel de especialistas do IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) definiu que a gestante será considerada como portadora de DM diagnosticada na gravidez caso, na primeira consulta do pré-natal, apresente os critérios de diagnóstico para diabetes fora da gestação: hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$ ; glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg/dL}$ ; glicemia em qualquer momento  $\geq 200\text{mg/dL}$ ; ou TOTG após a 24ª semana de gestação com glicemia de 2h  $\geq 200\text{mg/dL}$  (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2017). Por sua vez, o DMG é caracterizado por uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação, porém não preenche critérios diagnósticos de DM fora da gestação. Os critérios diagnósticos de DMG são: glicemia de jejum de  $92\text{-}125\text{mg/dL}$ ; TOTG após a 24ª semana com glicemia de 1h  $\geq 180\text{mg/dL}$  ou glicemia de 2h de  $153\text{-}199\text{mg/dL}$  (Zajdenverg et al, 2022).

### 1.6 Tratamento do *Diabetes mellitus gestacional*

Como tratamento para o DMG, a fim de evitar desfechos desfavoráveis que a hiperglicemia pode causar tanto ao feto como a mãe, ações em alguns âmbitos cotidianos devem ser adotadas. A terapia nutricional, atividade física e a monitorização da glicemia capilar possuem papel importante no tratamento e devem ser incentivadas e incluídas no dia a dia da vida da mulher (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2019). É atribuído aos profissionais de saúde a orientação e educação das gestantes com DMG, como afirma a FEBRASGO:

O cuidado pré-natal promovido pela equipe multidisciplinar, com ações educativas e adaptadas para a realidade de cada mulher, deve fazer parte das rotinas diárias dos profissionais e serem encaradas como estratégias para a redução da morbimortalidade materna, fetal e neonatal (FEBRASGO, 2019, p. 15).

A terapêutica inicial do DMG visa o controle glicêmico através da terapia não farmacológica, com mudança no estilo de vida, adequada nutrição e a realização de atividades físicas. Quando duas ou mais medidas de glicemia, avaliadas após 7 a 14 dias de terapia não farmacológica, estiverem acima da meta, é recomendado o início da terapia farmacológica. Também são indicações para tratamento medicamentoso gestantes com DM1 e DM2 pré-gestacional (Zajdenverg et al, 2022).

Além disso, alterações na antropometria fetal verificadas na ultrassonografia (USG) de gestantes com DMG estão associadas com mau controle glicêmico e ganho excessivo de peso materno. Sendo assim, pode ser considerado critério para início de tratamento farmacológico o crescimento fetal, independentemente dos valores da glicose (nível B de evidência). Uma medida da circunferência abdominal fetal igual ou superior ao percentil 75 em uma USG realizada entre a 29ª e a 33ª semana de gestação, pode ser indicação para introdução de terapia medicamentosa (Zajdenverg et al, 2022).

A insulina é a primeira escolha no tratamento medicamentoso para o controle da hiperglicemia na gestação. Nem a insulina humana, nem seus análogos atravessam a placenta, visto que o tamanho da molécula do fármaco limita sua passagem placentária, o que confere segurança para seu uso, sendo, portanto, considerada pela diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) como medicação de primeira linha para o tratamento farmacológico do DMG (Zajdenverg et al, 2022). Porém, ainda existem riscos associados ao seu uso, como hipoglicemia materna e ganho de peso gestacional materno excessivo (Hague et al, 2003).

Os antidiabéticos orais (ADO) não são drogas de primeira escolha para o tratamento da DMG. Entretanto, podem ter seu uso considerado como monoterapia em casos de inviabilidade de adesão ou acesso à insulina, ou como adjuvante em casos de hiperglicemia severa que necessitam de altas doses de insulina para controle glicêmico (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2019).

Os ADO mais estudados para controle glicêmico na gestação são a metformina e a glibenclâmida. Dados referentes a este último apresentam uma tendência à inferioridade em parâmetros de eficácia e segurança quando comparados aos da insulina e metformina. Outros agentes orais são contraindicados (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2019).

A metformina é uma biguanida de segunda geração que possui vários mecanismos celulares e extra-celulares. Ela atua na redução da resistência periférica à insulina e da absorção de glicose pelo trato gastrointestinal, no aumento do transporte de glicose no músculo esquelético e nos adipócitos e da síntese de glicogênio. É absorvida principalmente no intestino delgado, com disponibilidade máxima entre 2 e 3 horas após a ingestão. Não sofre metabolização hepática e sua meia vida é de 6,2 horas, com duração de ação entre 8 a 12 horas e excreção pelos rins e pela bile. A posologia da metformina varia de 500 a 2500 mg/dia e é administrada junto ou logo após as refeições. É possível o uso da formulação de liberação prolongada (XR) nos casos de intolerância gastrointestinal, pois sua absorção é retardada e pode ser administrada em dose única diária (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2019).

A recomendação da SBD é que o uso da metformina seja indicado quando há inviabilidade do uso de insulina, ou como adjuvante no tratamento de gestantes com DMG que necessitam de altas doses de insulina ( $> 2$  UI/kg/dia) e mesmo assim permanecem sem controle glicêmico adequado. Outras indicações do uso da metformina estão citadas na Tabela 1. Em pacientes com idade materna avançada, glicemia de jejum elevada e diagnóstico precoce do DMG, a monoterapia com metformina pode falhar no alcance das metas de controle glicêmico, sendo mandatório o uso de insulina nesses casos (Zajdenverg et al, 2022).

**Tabela 1** - Indicações e contraindicações do uso da metformina no DMG.

<b>Indicações para o uso da metformina no DMG</b>
<b>Em monoterapia</b>
➤ Falta de adesão à insulino terapia
➤ Não acessibilidade à insulina
➤ Dificuldade na auto administração da insulina
➤ Estresse em níveis exacerbados decorrentes do uso da insulina
➤ Restrição alimentar excessiva da gestante para evitar o uso da insulina
<b>Adjuvante à insulina</b>
➤ Doses elevadas de insulina ( $> 2$ U/kg/dia) sem controle glicêmico adequado
➤ Ganho de peso materno excessivo
➤ Ganho de peso fetal excessivo
<b>Contraindicações para o uso da metformina no DMG</b>
➤ Fetos abaixo do percentil 50
➤ Presença de crescimento intrauterino restrito
➤ Gestantes com doença renal crônica

Fonte: Adaptado de Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022).

### 1.7 Metas para o controle glicêmico

Após o diagnóstico de DMG, é recomendado o automonitoramento diário da glicemia capilar até a realização do parto. Gestantes em tratamento não farmacológico devem realizar perfil de quatro pontos (em jejum, uma hora após café, uma hora após almoço e uma hora após jantar). Gestantes em tratamento farmacológico devem realizar perfil de seis pontos (além dos horários já citados, incluem-se as medidas antes do almoço e antes do jantar) (Zajdenverg et al, 2022).

As metas de glicemia capilar a serem atingidas durante a gravidez independem da idade gestacional, e devem ser:  $< 95$  mg/dL ao jejum;  $< 140$  mg/dL 1 hora pós-prandial; e  $< 120$  mg/dL 2 horas pós-prandial. As medidas pós-prandiais devem ser realizadas a partir do início das refeições, e a análise de 1 hora pós prandial é a que melhor reflete os valores dos picos glicêmicos, além de se associar mais diretamente com o risco de macrossomia fetal (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2019).

Gestantes em uso de insulina devem manter a glicemia de jejum acima de 70 mg/dL e pós-prandiais acima de 100 mg/dL. As usuárias de insulina com episódios frequentes de hipoglicemia podem ter os alvos terapêuticos individualizados (Organização Pan-Americana da Saúde et al, 2019).

A avaliação do monitoramento da glicemia capilar e os ajustes na terapia farmacológica devem ser realizados, no mínimo, a cada 15 dias até a 30ª semana de gestação e semanalmente após a 30ª semana. Essa monitorização frequente se deve ao dinamismo das mudanças fisiológicas ao longo da gestação, que têm impacto sobre o metabolismo materno. Os ajustes devem ser individualizados de acordo com os resultados encontrados (Zajdenverg et al, 2022).

### 1.8 Segurança da metformina

A metformina atravessa facilmente a placenta e suas concentrações no cordão umbilical no momento do parto são, pelo menos, metade das concentrações materna e, em alguns casos, até excedem elas (Hague et al, 2003). Como a metformina tem efeitos anti-crescimento celular, existem preocupações sobre seu uso durante a gestação. As evidências na literatura sobre o impacto da exposição intrauterina à metformina são conflitantes. O estudo randomizado PregMet comparou o uso da metformina ao placebo por gestantes com síndrome dos ovários policístico entre os anos de 2005 e 2009. No acompanhamento desse estudo, publicado em 2019, foi observado o índice de massa corporal (IMC) das crianças de 5 a 10 anos, avaliado pelo escore-Z. O grupo formado pelas crianças em que a respectiva mãe usou metformina apresentou um escore-Z de IMC mais alto do que aquelas do grupo placebo (Hanem et al, 2019).

No estudo MiTy, um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, foram investigados os efeitos da metformina em gestantes com DM2, concomitantemente ao uso da insulina. As mulheres do grupo metformina alcançaram melhor controle glicêmico em comparação com o grupo placebo, necessitaram de menos insulina, ganharam menos peso e tiveram menos partos cesáreos. Os recém-nascidos expostos à metformina pesaram menos, com menor percentual de macrossomia, mas houve proporção maior de bebês pequenos para a idade gestacional (Feig et al, 2020). O acompanhamento desse estudo, o MiTy Kid, publicado em 2023, mostrou que a antropometria foi semelhante em crianças expostas e não expostas à metformina no útero (Feig et al, 2020).

Em uma metanálise que comparou o uso da metformina ao da insulina em gestantes com diagnóstico de DMG, a metformina foi associada a menor ganho de peso materno, menos hipertensão induzida pela gravidez e mais nascimentos prematuros. Observou-se sucesso da metformina no controle glicêmico como monoterapia em 66,2% dos casos (Balsells et al, 2015).

Outra pesquisa metanálise demonstrou que 14-46% das pacientes que receberam metformina necessitaram de insulina adicional, não evidenciando diferença significativa no controle glicêmico entre 36 e 37 semanas de gestação. No entanto, em comparação com o grupo que usou insulina, o tratamento com metformina foi associada a uma menor incidência de hipoglicemia neonatal e de internação em terapia intensiva neonatal (Kitwitee et al, 2015).

Apesar do uso da metformina ser considerado uma opção na terapia do DMG, e alguns estudos demonstrarem dados que tranquilizam em relação ao uso da metformina durante à gravidez e ao seu impacto na saúde das crianças a longo prazo, ainda são necessários mais estudos que evidenciem sua segurança na prole que foi exposta ao fármaco no ambiente intrauterino.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo quantitativo e descritivo, no qual foram utilizados dados do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP). Como base metodológica utilizou-se o trabalho de Prodanov e Freitas (2013). Por se tratar de uma pesquisa com seres humanos, o seguinte estudo está em cumprimento com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sendo a pesquisa realizada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário FAG, com dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O estudo foi realizado por meio da coleta de informações de prontuários das gestantes que fizeram acompanhamento pré-natal endocrinológico no CISOP e já realizaram o parto, entre os anos de 2020 e 2022. Os dados foram coletados no banco de dados do CISOP por meio do CID, e foram incluídas todas as pacientes com diagnóstico de DMG, independentemente da idade, raça, procedência, escolaridade e presença ou não de fatores de risco.

A pesquisa buscou avaliar o tratamento farmacológico das pacientes que fizeram o acompanhamento da diabetes mellitus gestacional e já terminaram o pré-natal, a fim de analisar com maior precisão se houve ou não o sucesso terapêutico até o final da gestação, além de avaliar a presença de obesidade e idade materna avançada como possíveis fatores associados à doença e ao tratamento.

Foram incluídas na pesquisa mulheres que tiveram diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, independentemente da idade gestacional ao diagnóstico, fizeram o acompanhamento da comorbidade no CISOP, terminaram o mesmo e já realizaram o parto, podendo ser vaginal ou cesárea e de, no mínimo, 34 semanas (prematuros tardios) até 41 semanas e 6 dias.

Foram excluídas da pesquisa mulheres com diagnóstico de diabetes mellitus (DM) antes da gestação, ou que atingiram critério para DM fora da gestação e aquelas que ainda não realizaram o parto. Também foram excluídas as que tiveram parto antes de 34 semanas, parto pós termo, ou que abortaram ou tiveram óbito fetal intrauterino na atual gestação.

### 3. Resultados e Discussão

Foram analisados prontuários de 208 pacientes diagnosticadas com DMG e coletados dados antropométricos, informações sobre o tratamento instituído e a idade das gestantes. Inicialmente, a terapia não medicamentosa (mudança no estilo de vida) foi a terapia instituída para todas as pacientes, sendo que houve controle glicêmico adequado em 8,6% (18/208) (Tabela 2). O perfil de IMC das pacientes que atingiram controle glicêmico apenas com mudança no estilo de vida está delineado na Tabela 3.

**Tabela 2** - Percentual de pacientes que atingiram controle glicêmico e a respectiva terapia instituída (n=208).

Terapia instituída	n	Porcentagem
<b>Mudança no estilo de vida</b>	208	100%
Controle glicêmico	18	8,6%
<b>Insulina</b>	82	39,4%
Controle glicêmico	82	100%
<b>Metformina</b>	86	41,3%
Controle glicêmico	39	45,3%
<b>Insulina + Metformina</b>	22	10,5%
Controle glicêmico	22	100%

Fonte: Autores (2023).

**Tabela 3** - Perfil de IMC das pacientes que alcançaram controle glicêmico apenas com mudança no estilo de vida (n=18).

Classificação por IMC	Pré-gestacional	Gestacional
Peso normal	38,8% (n=7)	16,6% (n=3)
Sobrepeso	16,6% (n=3)	33,3% (n=6)
Obesidade grau I	22,2% (n=4)	33,3% (n=6)
Obesidade grau II	22,2% (n=4)	11,1% (n=2)
Obesidade grau III	0% (n=0)	5,5% (n=1)
<b>Mediana do IMC</b>	29,35	30,83
<b>Média do IMC</b>	29,07	30,39
<b>Desvio padrão</b>	5,64	5,31

Fonte: Autores (2023).

Para as gestantes que não obtiveram controle glicêmico adequado apenas com a mudança no estilo de vida, foram instituídas três opções de tratamento medicamentoso: insulina NPH e/ou Regular em monoterapia, metformina em monoterapia, ou a associação das duas (metformina e insulina).

De todas as pacientes submetidas a terapia medicamentosa, 41,3% (86/208) iniciaram o tratamento apenas com a metformina. Desse grupo, 45,3% (39/86) alcançaram a meta terapêutica, não necessitando de insulina ao decorrer da gestação. O restante, 54,6% (47/86) não atingiu a meta terapêutica e necessitou da associação da insulina ao tratamento, conforme mostra a Tabela 2. O perfil de IMC dessas pacientes está delineado nas Tabelas 4 e 5. A justificativa da escolha da metformina como terapia medicamentosa inicial não foi explicitada nos prontuários, mas com base nos dados inseridos nestes, nenhuma paciente possuía as indicações mostradas na Tabela 1 para monoterapia com metformina.

**Tabela 4** - Perfil de IMC das pacientes que alcançaram controle glicêmico apenas com a metformina (n=39).

Classificação por IMC	Pré-gestacional	Gestacional
Peso normal	5,1% (n=2)	7,6% (n=3)
Sobrepeso	28,2% (n=11)	15,3% (n=6)
Obesidade grau I	20,5% (n=8)	30,7% (n=12)
Obesidade grau II	25,6% (n=10)	23% (n=9)
Obesidade grau III	20,5% (n=8)	23% (n=9)
<b>Mediana do IMC</b>	33,96	34,14
<b>Média do IMC</b>	34,11	35,39
<b>Desvio padrão</b>	6,99	7,17

Fonte: Autores (2023).

**Tabela 5** - Perfil de IMC das pacientes que necessitaram da associação da insulina à metformina (n=47).

Classificação por IMC	Pré-gestacional	Gestacional
Peso normal	4,2% (n=2)	0% (n=0)
Sobrepeso	21,3% (n=10)	21,3% (n=10)
Obesidade grau I	34% (n=16)	29,8% (n=14)
Obesidade grau II	27,6% (n=13)	29,8% (n=14)
Obesidade grau III	12,7% (n=6)	19,1% (n=9)
<b>Mediana do IMC</b>	33,66	33,91
<b>Média do IMC</b>	33,95	35,21
<b>Desvio padrão</b>	5,65	5,94

Fonte: Autores (2023).

Das gestantes que necessitaram de medicação para atingir as metas glicêmicas, 39,4% (82/208) iniciaram o tratamento apenas com insulina, pois não obtiveram controle satisfatório do DMG apenas com a mudança no estilo de vida. Essas pacientes apresentaram dois ou mais valores de glicemia acima da meta no período de duas semanas e, de acordo com a recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes, iniciaram a terapia medicamentosa com a insulina (Zajdenverg et al, 2022). O perfil de IMC dessas pacientes está delineado na Tabela 6. Essas mulheres atingiram as metas de controle glicêmico através de ajustes nas doses de insulina NPH, ou adição da insulina Regular à terapêutica, e não necessitaram de associação à metformina ao longo da gestação.

**Tabela 6** - Perfil de IMC das pacientes que fizeram tratamento apenas com insulina (n=82).

<b>Classificação por IMC</b>	<b>Pré-gestacional</b>	<b>Gestacional</b>
Peso normal	20,7% (n=17)	12,2% (n=10)
Sobrepeso	22% (n=18)	23,2% (n=19)
Obesidade grau I	30,5% (n=25)	28% (n=23)
Obesidade grau II	15,8% (n=13)	25,6% (n=21)
Obesidade grau III	11% (n=9)	11% (n=9)
<b>Mediana do IMC</b>	31,18	32,56
<b>Média do IMC</b>	31,37	32,90
<b>Desvio padrão</b>	7,30	6,87

Fonte: Autores (2023).

Para 22 pacientes (10,5%) foi introduzida como terapia inicial a associação da metformina com insulina. A justificativa em prontuário para o uso associado das duas medicações já no início do tratamento não foi clara, mas foi exposto que o perfil glicêmico dessas mulheres se apresentava com valores muito elevados, e a associação dos fármacos parece ter sido proposta como uma alternativa inicial para evitar ou adiar a instituição de altas doses de insulina. O perfil de IMC dessas pacientes está delineado na Tabela 7.

**Tabela 7** - Perfil de IMC das pacientes que iniciaram o tratamento com insulina e metformina (n=22).

<b>Classificação por IMC</b>	<b>Pré-gestacional</b>	<b>Gestacional</b>
Peso normal	4,5% (n=1)	0% (n=0)
Sobrepeso	13,6% (n=3)	13,6% (n=3)
Obesidade grau I	50% (n=11)	54,5% (n=12)
Obesidade grau II	13,6% (n=3)	18,2% (n=4)
Obesidade grau III	18,2% (n=4)	13,6% (n=3)
<b>Mediana do IMC</b>	33,20	33,65
<b>Média do IMC</b>	34,63	35,21
<b>Desvio padrão</b>	7,20	6,70

Fonte: Autores (2023).

De todas as 208 gestantes incluídas no estudo, 86% (179/208) das pacientes apresentaram IMC pré-gestacional acima de 25, e 91,8% (191/208) apresentaram IMC gestacional acima de 25, sendo classificadas com sobrepeso ou obesidade (Tabela 8). Esses dados estão em concordância com outros estudos que demonstram a alta prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com DMG, indicando a presença do excesso de peso como fator de risco para o desenvolvimento da doença (Cysneiros et al, 2020; Yao et al, 2020).

**Tabela 8** - Índice de massa corporal de todas as gestantes (n=208).

IMC	Pré-gestacional		Gestacional	
	n	Porcentagem	n	Porcentagem
18,5 a 24,9 (peso normal)	29	13,9%	17	8,1%
25,0 a 29,9 (sobrepeso)	45	21,6%	44	21,1%
30,0 a 34,9 (obesidade grau I)	64	30,7%	66	31,7%
35,0 a 39,9 (obesidade grau II)	43	20,6%	50	24%
≥ 40 (obesidade grau III)	27	12,9%	31	14,9%
<b>Mediana do IMC</b>		32,29		33,90
<b>Média do IMC</b>		32,61		33,91
<b>Desvio padrão</b>		6,97		6,77

Fonte: Autores (2023).

Um ponto importante a ser destacado é que os valores de IMC das pacientes que alcançaram controle glicêmico apenas com mudança no estilo de vida, conforme exposto na Tabela 3, estão abaixo dos valores encontrados para as gestantes que necessitaram de terapia medicamentosa (Tabelas 4, 5, 6, e 7). O que pode sugerir uma associação entre maior massa corporal e maior dificuldade no controle glicêmico.

Foi analisada, também, a idade das pacientes no momento da gestação. A média de idade das gestantes foi de 30 anos, sendo que das 208 pacientes incluídas no estudo, 28% (59/208) tinham idade igual ou superior a 35 anos e dessas, 16 tinham 40 anos ou mais (Tabela 9). Essas mulheres, tendo idade materna avançada, possuíam maior risco de desenvolvimento de complicações, como o DMG (Frick, 2021; Pinheiro, 2019). Sendo assim, a idade pode ter sido um potencial acarretador do surgimento da patologia durante a gestação.

**Tabela 9** - Idade das gestantes com DMG (n=208).

Idade	Porcentagem
< 20 anos	(n=10)
20 a 24 anos	(n=26)
25 a 29 anos	(n=57)
30 a 34 anos	(n=56)
35 a 39 anos	(n=43)
≥ 40 anos	(n=16)
<b>Mediana da idade</b>	30
<b>Média da idade</b>	30,36
<b>Desvio Padrão</b>	6,21

Fonte: Autores (2023).

#### 4. Considerações Finais

O propósito deste trabalho foi analisar o uso da metformina como monoterapia no tratamento do diabetes mellitus gestacional (DMG), além de avaliar a incidência da obesidade e idade materna avançada nas gestantes diabéticas do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP), em Cascavel-PR, entre os anos de 2020 e 2022.

Dos 208 prontuários analisados, foi visto que as principais recomendações para o tratamento do DMG, pautadas pelas evidências científicas atuais, não são aplicadas para todas as gestantes com o diagnóstico da doença. Mesmo a insulina sendo primeira linha para o tratamento, menos da metade das gestantes (39,4%) recebeu esse medicamento como terapia

medicamentosa inicial. Essa escolha pode ser justificada por alguns profissionais médicos como uma tentativa de tratamento anterior à insulina, visto que muitas gestantes têm receio quanto ao uso da insulina durante a gestação (Figuerola et al, 2017; Machado, 2021). No entanto, é importante que as grandes recomendações sejam priorizadas, e cabe aos médicos e demais profissionais da área da saúde o esclarecimento de dúvidas das pacientes e a quebra de estigmas impostos sobre o tratamento do DMG com insulina.

Os resultados encontrados demonstram que a monoterapia com metformina não foi eficaz em mais da metade dos casos, sendo necessário associá-la à insulina. Apesar da discordância com alguns estudos que mostram sucesso terapêutico com a monoterapia com metformina (Balsells et al, 2015), isso reforça as recomendações mais recentes de tratamento do DMG, nas quais a insulina é a melhor opção para controle glicêmico adequado, além de conferir, através das evidências científicas atuais, maior segurança para a prole (Zajdenverg et al, 2022).

As gestantes que obtiveram sucesso terapêutico apenas com a mudança no estilo de vida apresentaram menores valores de IMC pré-gestacional e gestacional. Uma possível justificativa para isso é a obesidade implicar na saúde materna através do aumento da resistência à insulina, o que é menor em pacientes com menor IMC. Isso pode sugerir que menor ganho de peso gestacional acarreta em maior facilidade para controle glicêmico adequado (Rossaneis et al, 2019; Felipe et al, 2021).

A grande maioria das gestantes apresentou IMC que configura sobrepeso ou obesidade, ressaltando a presença do excesso de peso como um fator determinante para o desenvolvimento da doença (Yao et al, 2014; Creanga et al, 2022; Yao et al, 2020). Isso revela a importância de um acompanhamento pré-natal adequado, seguindo as recomendações de ganho de peso gestacional propostas pelo Ministério da Saúde (2022), além de reforçar a necessidade de uma maior atenção para o aumento crescente da obesidade na população brasileira, em especial nas mulheres em idade reprodutiva.

A média da idade das gestantes reflete como a opção por uma gestação tardia tem aumentado na atualidade (Martins & Menezes, 2022). A porcentagem de gestantes em idade materna avançada é relevante quando comparada à presença do DMG nessas pacientes, o que indica a influência da idade nas condições maternas e a importância do aconselhamento gestacional nessa faixa etária (Martins & Menezes, 2022; Frick, 2021; Pinheiro, 2019).

Mais estudos sobre o tema, com amostras maiores, podem avaliar com maior acurácia as associações propostas neste trabalho, analisando a taxa de sucesso terapêutico com a instituição da monoterapia com metformina e a adesão dos profissionais médicos às recomendações para o tratamento do DMG. Além da adição de mais participantes, levantamentos sobre sobrepeso e obesidade, e as suas relações com a resposta ao tratamento, também podem ser verificados e acrescentados em outros trabalhos. Futuros artigos podem analisar se o acompanhamento pré-natal é realizado apropriadamente pelos profissionais médicos, abordando a identificação de fatores de risco para o desenvolvimento do DMG, como o sobrepeso e a obesidade, e a utilização das curvas de ganho de peso gestacional adicionadas à caderneta das gestantes em 2022 (Ministério da Saúde, 2022) para controle e adequação do tratamento. O tratamento imposto às gestantes pode ser avaliado em outros trabalhos, com amostras mais significantes, a fim de verificar a relação entre a resposta ao tratamento e fatores como dose e idade gestacional no momento do diagnóstico e da instituição do tratamento.

## Referências

- Balsells M., García-Patterson A., Solà I., Roqué M., Gich I., & Corcoy R. (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 350:h102. 10.1136/bmj.h102
- Braga F. O., Carneiro J. R., Torres A. V., Cobas R. A., Duarte J. L., Garabini P., et al. (2013). Perfil e Evolução das Gestações em Mulheres com Diagnóstico de Diabetes Gestacional em um Hospital Universitário. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 57(6):S371-S372.
- Chen C., Xu X., & Yan Y. (2018). Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLOS ONE* 13(8): e0202183.
- Creanga A. A., Catalano P. M., & Bateman B. T. (2022). Obesity in Pregnancy. *N Engl J Med*. 387(3), 248-259. 10.1056/NEJMra1801040.

Cysneiros G. F., et al. (2020). Estado nutricional e consumo alimentar de gestantes diabéticas atendidas em hospital de referência em Recife- PE. *Braz. J. of Develop*; 6(7): 463-468.

FEBRASGO (2023). Orientações sobre como monitorar o ganho de peso gestacional durante o pré-natal. *Revista Femina*. Volume 51, número 2, p. 71-75.

Feig D. S., Donovan L. E., Zinman B., Sanchez J. J., Asztalos E., et al; Mity collaborative group. (2020). Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 8(10):834-844. 10.1016/S2213-8587(20)30310-7. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 8(11):e6.

Felipe, A. G. B. et al. (2021). Associações entre obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2: revisão sistemática. *Revista RECIFAQUI*, Quirinópolis, 2(11), 3-7.

Figueroa G. M., Hsu C., Kiel L., & Dublin S. (2017). "It's a Very Big Burden on Me": Women's Experiences Using Insulin for Gestational Diabetes. *Matern Child Health J*. 21(8):1678-1685. 10.1007/s10995-017-2261-8.

Frick A. P. (2021). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 70, 92-100. 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005.

Hague W. M., Davoren P. M., McIntyre D., Norris R., Xiaonian X., & Charles B. (2003). Metformin crosses the placenta: a modular for fetal insulin resistance? *Br Med J* 327:880–881.

Hanem L. G. E., Salvesen Ø., Juliusson P. B., Carlsen S. M., Nossum M. C. F., Vaage M. Ø., Ødegård R., & Vanky E. (2019) Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Mar;3(3):166-174. 10.1016/S2352-4642(18)30385-7.

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). (2018). Global Declaration on Hyperglycemia in Pregnancy.

Kitwitee P., Limwattananon S., Limwattananon C., Waleekachonlert O., Ratanachotpanich T., Phimphilai M., Nguyen T. V., Pongchaiyakul C. (2015). Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 109(3):521-32. 10.1016/j.diabres.2015.05.017.

Machado R. C. M., Baião M. R., Saunders C., Santos K., Santos M. M. A de S. (2021). A gestante e o processo de viver com diabetes mellitus. *Cad saúde colet* [Internet]. 29(4), 595–603. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202129040329>

Martins P. L. & Menezes R. A. (2022). Gestação em idade avançada e aconselhamento genético: um estudo em torno das concepções de risco. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* [online]. 32(2), e320218. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312022320218>.

Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. (2012). Gestação de alto risco: manual técnico. (5a ed.), Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Ministério da Saúde. (2022). Caderneta da gestante [Internet]. (6a ed.) Brasília (DF): Ministério da Saúde. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta\\_gestante\\_versao\\_eletronica\\_2022.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta_gestante_versao_eletronica_2022.pdf)

Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Diabetes. (2019). Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF.

Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Diabetes. (2017). Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2017.

Pinheiro R. L., Areia A. L., Mota Pinto A., & Donato H. (2019). Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 32(3):219-226. 10.20344/amp.11057.

Prodanov, C. C. & Freitas, E. C. (2013). *Metodologia do trabalho Científico: Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico*. (2a ed.), Ed. Feevale.

*Rang and Dale*. (2016). *Farmacologia*. (8a ed.), Elsevier Editora Ltda.

Reis M. G. V., Vivan R. H. F., Gualtiresi K. A. (2019). Diabetes mellitus gestacional: aspectos fisiopatológicos materno-fetais. *Rev. Terra & Cult*. 35(69), 32-45.

Rossaneis M. A., Andrade S. M. de, Gvozd R., Pissinati P. de S. C., Haddad M. do C. L. (2019). Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2019Mar;24(3):997–1005. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018243.02022017>

Vigitel Brasil (2018): Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Yao D., Chang Q., Wu Q. J., Gao S. Y., Zhao H., Liu Y. S., Jiang Y. T., & Zhao Y. H. (2020). Relationship between Maternal Central Obesity and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Diabetes Res*. 2, 6303820. 10.1155/2020/6303820.

Yao R., Ananth C. V., Park B. Y., et al. (2014). Obesity and the risk of stillbirth: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 210(457), e1-9.

Zajdenverg L., Dualib P., Façanha C., Goldbert A., Negrato C., Forti A., & Bertoluci M. (2022). Tratamento farmacológico do diabetes na gestação. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 10.29327/557753.2022-13.

Zajdenverg L., Façanha C., Dualib P., Goldbert A., Moisés E., Calderon I., Mattar R., Francisco R., Negrato C., & Bertoluci M. (2022). Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 10.29327/557753.2022-11.

Zajdenverg L., Façanha C., Dualib P., Goldbert A., Negrato C., & Bertoluci M. (2022). Planejamento, metas e monitorização do diabetes durante a gestação. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 10.29327/557753.2022-12.