

Investigando o enigma relacionado às alternativas de tratamento da *Diabetes Mellitus* Gestacional

Investigating the conundrum related to treatment alternatives for *Gestational Diabetes Mellitus*

Investigando el enigma relacionado con las alternativas de tratamiento para la *Diabetes Mellitus* Gestacional

Recebido: 23/02/2024 | Revisado: 01/03/2024 | Aceitado: 02/03/2024 | Publicado: 03/03/2024

Luan Queiroz Fernandes Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6449-6954>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: luanqfpereira@academico.unirv.edu.br

Thamires Ferreira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3283-7794>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: Thamiresf212@gmail.com

Resumo

Objetivo: Elucidação da dúvida em questão de um antidiabético que tenha uma boa eficácia e segurança em gestante e que possa ser usado como segundo plano para pacientes que por algum viés não podem ou não querem realizar o seu tratamento com a insulina; esclarecer as medicações mais usadas para tratar a DMG, tanto por eficácia quanto por desejo do paciente. Além disso, trazer informações sobre a doença em questão. Métodos: A pesquisa conta como principal meio de coleta de dados as plataformas google acadêmico, Pubmed, Scielo, Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). O método de escolha foi avaliado em cima de pontos positivos e negativos de ambas as medicações, a eficácia e segurança. Resultados e discussão: A insulina tem necessidade de altas doses diárias e dificuldade na autoadministração, estresse decorrentes ao seu uso e ganho de peso dificultam a adesão à insulino terapia. A metformina demonstra como benefícios a diminuição de partos prematuros e de cesarianas, diminuição da obesidade materna e com menos resultados de macrosomia, icterícia e hipoglicemia. Mais mulheres no grupo da metformina do que no grupo da insulina afirmaram que escolheriam receber novamente o tratamento atribuído. Conclusão: A metformina tem se mostrado eficiente no controle da glicemia, segura para as gestantes e sem indícios de teratogenicidade. A insulina ainda continua sendo a droga de primeira escolha por ser uma molécula com pequena passagem placentária e seu baixo risco imunogênico.

Palavras-chave: Metformina; Insulina; Diabetes Mellitus Gestacional.

Abstract

Objective: To elucidate the doubt in question of an antidiabetic drug that has good efficacy and safety in pregnant women and that can be used as a background for patients who, due to some bias, cannot or do not want to undergo their treatment with insulin; clarify the most commonly used medications to treat GDM, both by efficacy and by the patient's wishes. Also, bring information about the disease in question. Methods: The main means of data collection is the research Google Scholar, Pubmed, Scielo, Brazilian Society of Diabetes Guideline and Febrasgo. The method of choice was evaluated based on the positive and negative points of both medications, efficacy and safety. Results and discussion: Insulin is associated with the need for high daily doses of insulin therapy, and the need for high daily doses of insulin therapy, difficulty in self-administration, stress resulting from its use, and weight gain Metformin has been shown to reduce preterm births and cesarean sections, decreased maternal obesity and with fewer results of macrosomia, jaundice and hypoglycemia. More women in the metformin group than in the insulin group said they would choose to receive their assigned treatment again. Conclusion: Metformin has been shown to be efficient in controlling blood glucose, safe for pregnant women and without evidence of teratogenicity. Insulin still remains the drug of choice because it is a molecule with a small placental passage and its Low immunogenic risk.

Keywords: Metformin; Insulin; Gestational Diabetes Mellitus.

Resumen

Objetivo: Esclarecer la duda en cuestión de un fármaco antidiabético que tenga buena eficacia y seguridad en mujeres embarazadas y que pueda servir de antecedente a pacientes que, por algún sesgo, no pueden o no quieren someterse a su tratamiento con insulina; clarificar los medicamentos más utilizados para tratar la DMG, tanto por su eficacia como por los deseos del paciente. Además, lleve información sobre la enfermedad en cuestión. Métodos: Los principales

medios de recolección de datos para la investigación fueron Google Scholar, Pubmed, Scielo, Brazilian Society of Diabetes Guideline y Febrasgo. El método de elección se evaluó en función de los puntos positivos y negativos de ambos medicamentos, eficacia y seguridad. Resultados y discusión: La insulina se asocia con la necesidad de altas dosis diarias de insulino terapia, y la necesidad de altas dosis diarias de insulino terapia, dificultad en la autoadministración, estrés resultante de su uso y aumento de peso. Se ha demostrado que la metformina reduce los nacimientos prematuros y las cesáreas, reduce la obesidad materna y reduce la macrosomía, la ictericia y la hipoglucemia. Más mujeres en el grupo de metformina que en el grupo de insulina dijeron que elegirían recibir el tratamiento asignado. Conclusión: La metformina ha demostrado ser eficaz en el control de la glucemia, segura para las mujeres embarazadas y sin evidencia de teratogenicidad. La insulina sigue siendo el fármaco de elección porque es una molécula con un pequeño paso placentario y su bajo riesgo inmunogénico.

Palabras clave: Metformina; Insulina; Diabetes Mellitus Gestacional.

1. Introdução

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, que se inicia na gravidez ou se tem primeiro diagnóstico durante a gravidez, porém não preenche critérios diagnósticos de DM fora da gestação, podendo ou não persistir após o parto (SBD, 2023). Sabe-se que, para mulheres, o principal fator de risco para o desenvolvimento de DM do tipo 2 e de síndrome metabólica é o antecedente obstétrico de DMG. (FEBRASGO, 2019).

O Diabetes mellitus não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, que é resultante de efeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos (Fernandes, 2020). Dentre os problemas metabólicos na gravidez, o DMG é caracterizado como o mais comum, com uma incidência de 25% das gestações (Nascimento, 2020).

Pacientes obesas, principalmente acima de 25 anos, bem como com a presença de comorbidades como hipertensão, possuem maiores chances de desenvolvimento da patologia em questão (Barros, 2021). Além disso, é notório o aumento do número de diagnósticos nos últimos anos que pode ser explicado pela piora dos hábitos alimentares atrelado à idade avançada das gestantes (Nakabuye, 2017; Barros, 2019).

Por isso, a importância da realização do pré-natal, propiciando um acompanhamento saudável materno-fetal, prevenindo ou até mesmo tratando intercorrências que podem surgir durante a gestação (Pereira, 2017; Bozatski, 2019).

Dentre os principais métodos terapêuticos para a obesidade e controle do DMG estão os programas de atividade física e a restrição nos hábitos alimentares (Nascimento, 2020). De maneira geral, a insulina deve ser introduzida quando o controle dietético e os exercícios físicos não resultam em um controle metabólico adequado (Martins, 2021).

Contudo surge a problemática questão, além da insulino terapia existe outra terapia farmacológica que se pode lançar mão para o controle e tratamento das gestantes com DMG no atual momento e de forma segura para a mãe e para o feto, se equiparando com a mesma eficácia e segurança da insulina.

Sabe-se que existe uma problemática na questão de manter financeiramente, preservar e administrar a insulina, sendo uma grande dificuldade para se ter uma boa adesão farmacológica.

2. Metodologia

O artigo se trata de uma revisão de literatura, a qual foi escolhida pelos autores para verificar dados científicos de diferentes autores e compará-los entre si para elucidar alternativas de tratamento para a DMG.

Segundo Moreira (2004), as revisões de literatura por seu aspecto sumarizador assumem importante função orgânica, juntamente com os índices e as bibliografias especializadas. Neste trabalho foi utilizada a revisão narrativa que é constituída por uma análise ampla da literatura, sem estabelecer uma metodologia rigorosa e replicável em nível de reprodução de dados e respostas quantitativas para questões específicas, como explica Toledo, 2017.

A pesquisa conta como principal meio de coleta de dados as plataformas google acadêmico, Pubmed, Scielo, Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes e FEBRASGO. Sendo selecionados ao início da pesquisa artigos com o referido tema: Metformina ou insulina para tratamento da DMG? Sendo encontrado 907 trabalhos. Desses trabalhos foram escolhidos os 50 mais relevantes para se realizar a revisão de literatura, que por fim foi encontrado 32 trabalhos que se encaixaram nos critérios de inclusão e colaboraram com este artigo.

O método de escolha foi avaliado em cima de pontos positivos e negativos de ambas as medicações, a eficácia e segurança. Além disso, teve como base a doença DMG em si, revisando a sua fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico e complicações maternas.

Como critério de inclusão se teve: Artigos cujo tema era Metformina e/ou insulina no tratamento da DMG; Artigos completos que relatassem com clareza o seu tema proposto; Artigos sobre a importância do pré-natal para manter uma gestação saudável. Como critérios de exclusão se teve: artigos repetidos nas bases de dados, artigos de opinião, artigos de reflexão, editoriais, teses, dissertações, artigos que não abordaram de forma direta o tema desta revisão.

O artigo contribuirá indiretamente para melhor esclarecimento sobre os benefícios da realização do pré-natal, riscos e benefícios de cada medicação para a DMG e peculiaridades de cada uma delas. Será investigada as principais dúvidas, por exemplo, a segurança da metformina em relação ao feto e indícios de teratogenicidade. Tudo isso será de grande valor para a comunidade acadêmica, e indiretamente para o desenvolvimento científico.

3. Revisão de literatura

3.1 fisiopatologia

A gestação é um estado hiperinsulinêmico caracterizado por uma diminuição da sensibilidade à insulina, parcialmente explicada pela presença de hormônios diabetogênicos, tais como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênico placentário (Fernandes, 2020).

A glicose é uma molécula indispensável para o feto e por essa razão, uma das adaptações de grande importância é a redução na sensibilidade à insulina. Dessa forma, essa mudança ajuda a fornecer a glicose em uma quantidade apropriada para o feto em desenvolvimento (Oliveira, 2014 & Abi-Abib, 2014).

Sendo assim, em condições fisiológicas normais a gestante irá produzir mais insulina como forma de suprir as demandas necessárias, no entanto, quando essa produção já está no limite, a elevação se torna insuficiente e aumentam as chances do surgimento de DMG (OPAS., 2016).

Tendo em vista o aporte excessivo de glicose da mãe diabética para o feto, há um estímulo da produção de insulina fetal, culminando em crescimento fetal descontrolado. Dessa forma, os recém-nascidos, filhos de pacientes afligidos pela patologia, tendem a acumular gordura no organismo (Barros, 2021).

3.2 Fatores de risco

É possível graduar esse risco a partir de determinados critérios durante a triagem inicial, sendo observada a história familiar de Diabetes, seguida do IMC superior à 30kg/m², além de parto progressivo de bebê com peso acima de 4kg, perda perinatal inexplicada e por fim, idade superior à 35 anos (Nakabuye, 2017; Barros, 2019). Como visto no Gráfico 1:

Gráfico 1 - Fatores de risco para DMG.



Fonte: Autores.

3.3 Consequências maternas:

As complicações maternas são numerosas, como complicações de síndromes hipertensivas, polidramnia, infecções urinárias, pielonefrite, hipoglicemia, cetoacidose, candidíase e lesões vasculares nos rins e na retina (Oliveira et al., 2014).

Diversas são as complicações que podem ocorrer advindas do DMG, pode haver trabalho de parto por um período prolongado, dificuldade do feto se adaptar a pelve da mãe, laceração de partes moles, aumento de cesarianas, hemorragias após o parto, atonia uterina levando a uma retenção placentária (Tavares, 2019).

Mesmo que, a resistência à insulina desencadeada pela gestação e a diabetes mellitus gestacional sejam de fato reversíveis após a gravidez, aproximadamente 40% das mulheres com histórico familiar de DMG desenvolvem diabetes do tipo 2 após um período subsequente de 10 anos, especialmente se forem obesas (Oliveira, 2014 & Abi-Abib, 2014).

4. Resultados e Discussão

Especificamente nos casos de DMG, após até duas semanas de terapia nutricional, caso os objetivos terapêuticos não sejam atingidos, está indicada a associação com terapia farmacológica (SBD, 2023). O início da terapia farmacológica na mulher com DMG está indicada quando duas ou mais medidas de glicemia, avaliadas após 7 a 14 dias de terapia não farmacológica, estiverem acima da meta (SBD, 2023).

Além do custo elevado da insulino terapia, para um país pobre como o nosso, temos a alta complexidade em relação ao seu uso e a rejeição das pacientes pelo tratamento. Uma opção mais barata, simples e de fácil aceitação, como o uso de terapêutica oral (Silva, 2007).

A metformina atravessa a barreira placentária, e suas concentrações dosadas no cordão umbilical chegam à metade das concentrações materna (Eyal, 2010). Atualmente é a única opção dentre os anti hiperglicemiantes orais usados na gestante, com recomendação categoria B (SBD, 2020). Em estudo randomizado com 219 mulheres que utilizavam a droga, observou-se a diminuição da glicemia durante os trimestres gestacionais, apesar de ter havido um aumento dos triglicérides plasmáticos (Barrett, 2013).

A metformina demonstra como benefícios a diminuição de partos prematuros e de cesarianas, diminuição da obesidade materna e com menos resultados de macrosomia, icterícia e hipoglicemia (Silva, 2017). Exerce seus mecanismos sem fazer

hipoglicemia ou ganho de peso, através da inibição de gliconeogênese hepática e aumento da sensibilidade à insulina (SBD, 2020). Não foram encontradas diferenças significativas entre a metformina e a insulina para o risco de pré-eclâmpsia (Brown, 2017).

A metformina é um tratamento lógico para as mulheres com DMG, e estudo randomizado com 751 gestantes com DMG entre 20 e 33 semanas de gestação identificou que a utilização da droga não está associada ao aumento de complicações perinatais, em comparação com a insulina (Silva, 2012).

Mesmo que o cordão umbilical possa obter 50% das concentrações maternas de metformina, o fármaco não impacta o feto de forma significativa, não sendo encontrados indícios de efeitos adversos no período gestacional ou neonatal (Pavlovic & Carvajal, 2013).

Crianças expostas à metformina tiveram medidas maiores de gordura corporal subcutânea, porém a continuação do estudo é importante para avaliar se as crianças expostas à metformina desenvolveram menos gordura visceral e se serão mais sensíveis à insulina (Rowan, 2011).

A Sociedade Brasileira de Diabetes aponta que não foram evidenciados eventos adversos graves a médio prazo, mas que ainda não existem estudos que demonstrem os reais efeitos metabólicos nesta população a longo prazo (SBD, 2020). Mães que realizaram o tratamento com a metformina durante os trimestres gestacionais tiveram resultados promissores, não sendo encontrado nos recém-nascidos efeitos teratogênicos. Os bebês foram avaliados aos 6 meses de idade e apresentaram peso, estatura e habilidades motoras iguais aos de mães que não necessitaram utilizar a droga (Gui, 2013).

Dentre os efeitos colaterais, algumas gestantes que fizeram uso da metformina apresentaram náuseas como sintomas mais frequente seguido de aumento na frequência de evacuações (Reichelt, 2017).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), a droga de primeira escolha terapêutica é a insulina, além de ser eficaz possui pequena passagem placentária, porém, a necessidade de altas doses diárias de insulina, dificuldade na autoadministração, estresse decorrentes ao seu uso e ganho de peso dificultam a adesão à insulino terapia. A insulino terapia é caracterizada como categoria B e permanece como primeira escolha no tratamento do DMG, sendo a dose inicial recomendada de 0,5 U/Kg com ajustes individualizados (Hedrington, 2017).

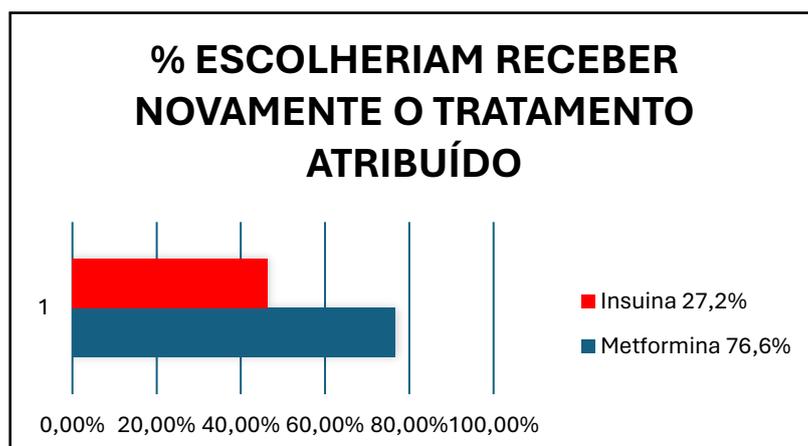
Estudo prospectivo randomizado realizado por Di Cianne G, et al. (2007), demonstrando que a insulina regular leva a maior chance de hipoglicemia e de alterações antropométricas neonatais. Já em relação aos análogos de insulina de ação prolongada, duas drogas são consideradas como opção, a Glargina, com recomendação C e o Detemir, pertencente à categoria B.

Dessa forma, quanto aos análogos da insulina de ação rápida, somente lispro e aspart foram investigados na gravidez e apresentaram traços de segurança aceitáveis, efetividade clínica, transferência mínima através da barreira placentária e nenhuma evidência de teratogênese (Durnwald, 2020).

Ajustes na terapia farmacológica, tanto na gestante com DMG quanto nas gestantes com DM pré-gestacional, devem ser realizados, no mínimo a cada 15 dias até a 30ª semana de idade gestacional e semanalmente após a 30ª semana (SBD, 2023).

De acordo com Rowan et al. (2008), um estudo randomizado controlado realizado com 751 gestantes com DMG, cujo objetivo era observar a aceitação da metformina em comparação com a insulina e detectou que mais mulheres no grupo da metformina do que no grupo da insulina afirmaram que escolheriam receber novamente o tratamento atribuído (76,6% vs. 27,2%). Das 363 mulheres designadas para metformina, 92,6% continuaram a receber metformina até o parto e 46,3% receberam insulina suplementar. Como mostrado no Gráfico 2, a seguir:

Gráfico 2 – Porcentagem (%) dos que escolheriam receber novamente o tratamento previamente atribuído.



Fonte: Autores.

Um estudo randomizado controlado realizado por Syngelaki(2016), tinha como objetivo identificar desfechos com o uso da metformina em 450 gestantes obesas diabéticas. Teve a dose inicial de metformina de 1000mg/d na primeira semana e aumentando 500mg por semana, até chegar na dose de 3000mg/d na quinta semana. Os grupos foram divididos em metformina (n=202) e placebo(n=198). Ao final evidenciou um ganho de peso médio de 4,6kg no grupo que utilizou metformina e 6,3kg no grupo que utilizou placebo. Como podemos ver no Gráfico 3, abaixo:

Gráfico 3 - Média de peso ganho entre Metformina X Placebo.



Fonte: Autores.

5. Conclusão

Ao decorrer dos anos o investimento em pesquisas em relação ao uso da metformina para tratamento da Diabetes Mellitus Gestacional teve um grande aumento em seus números de pesquisas, fato esse que condiz com a importância e necessidade de ter uma droga segura e eficaz como alternativa ao uso da insulina.

Por conta de a DMG ser o problema metabólico mais comum durante a gestação, a metformina é uma das drogas mais estudadas em gestantes, e tem se mostrado eficiente no controle da glicemia, segura para as gestantes e sem indícios de teratogenicidade.

A metformina tem benefícios como não ter impacto no peso corporal e baixo risco de hipoglicemia, além de ter uma melhor adesão medicamentosa por sua forma de uso e baixo custo, com menores efeitos sobre o feto como macrossomia, hipoglicemia e icterícia.

A insulina ainda continua sendo a droga de primeira escolha por ser uma molécula com pequena passagem placentária e seu baixo risco imunogênico e maior efetividade no controle glicêmico pós-prandial. Porém, se tem uma maior rejeição por sua

forma de administração e custo elevado, causando uma menor adesão, e por consequência deixando a gestante e o feto exposto as complicações da doença.

Por esse motivo, se mantém a insulina como droga de primeira escolha e se tem situações em que a metformina pode ser uma alternativa a insulina, os quais são: Falha na adesão à insulino terapia; Não acessibilidade à insulina; Dificuldade de autoadministração da insulina; Restrição alimentar excessiva da gestante para evitar o uso da insulina e estresse em nível exacerbado decorrente do uso de insulina.

Existem motivos para se utilizar a metformina como tratamento adjuvante à insulina, que são: Doses elevadas de insulina (2UI/KG/dia) sem controle glicêmico adequado; Ganho de peso excessivo da gestante; Ganho de peso fetal excessivo.

Diante disso, sugerimos que para ser mais bem analisado a eficácia desses medicamentos é necessário trabalhos futuros, e é preciso um estudo observacional no qual consiga ter um acompanhamento a longo prazo para se verificar os reais riscos e benefícios de cada fármaco.

Referências

- Abi-Abib, R. C. et al. (2014). Diabetes na gestação. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro*, 13 (3), 40-7.
- Barrett H L, Nitert M D, Jones L, O'Rourke P, Lust K, Gaford K L, et al. (2013). Determinants of maternal triglycerides in women with gestational diabetes mellitus in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) study. *Diabetes Care*. 36(7):1941-6
- Barros, B .S.et al. (2021). A importância do pré-natal na prevenção de complicações materno-fetais do diabetes mellitus gestacional. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. Vol. 27; 1-7 DOI: <https://doi.org/10.25248/REAC.e7588.2021>
- Barros G. M., et al. (2019). Idade como fator de risco para Diabetes Mellitus Gestacional. *Cienc Cuid Saude* 18(2) 3-7 DOI: 10.4025/ciencucuidsaude.v18i2.45414
- Brown, J. et al. (2017). Insulin for the treatment of women with gestational diabetes, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(3)
- Di Cianne G, et al. (2007). Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care*. 30(4): e11.
- Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação – Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Ed. 2023 - DOI: 10.29327/557753.2022-11
- Durnwald, C. (2020). Diabetes mellitus gestacional: controle glicêmico e prognóstico materno. https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glycemic-control-andmaternalprognosis?search=tratamento%20diabetes%20gestacional&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Eyal, S; Easterling, T. R; Carr, D; Umans, J. G; Miodovnik, M; Hankins, G. D. V; et al. (2010). Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metab Dispos*; 38(5):833-40.
- FEBRASGO (2019). Diabetes Gestacional. *Revista Feminina*, 47(11). P. 787
- Fernandes, C. N. et al. (2020). O Diabetes Mellitus Gestacional: Causa e Tratamento. *Id on Line Rev. Mult. Psic*. 14 (49) p. 127-139. DOI: 10.14295/online.v. Disponível em: <http://online.emnuvens.com.br/id>
- Gui, J; Liu, Q; & Feng, L (2013). Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 8(5): e64585.
- Hedrington, M. S.; & Davis, S. N. (2017). The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(10), p. 1029-1038.
- Martins, A. M.et al. (2021) - *Revista Gepesvida*. 16.(7), 61-75. <http://www.icepsc.com.br/ojs/index.php/gepesvida>
- Moreira, W (2004). Revisão de literatura e desenvolvimento científico: conceitos e estratégias para confecção. *Janus, Lorena*, ano 1(1), 21.
- Nakabuye B, et al. (2017). Prevalence of hyperglycaemia first detected during pregnancy and subsequent obstetric outcomes at St. Francis Hospital Nsambya. *BMC Research Notes*, 10(174): 1-10.
- Nascimento, I. B.et al. (2020). Exercício físico e metformina na obesidade gestacional e prevenção diabetes mellitus gestacional: revisão sistemática - *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.*, Recife, 20 (1): 17-26 <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042020000100002>
- Oliveira, C. C. G. et al. (2014). Diabetes gestacional revisada: aspectos bioquímicos e fisiopatológicos. *Revista Humano Ser - Unifacex*, Natal-RN, 1(1), 60-73.
- Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde (2016). Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2016. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-gestacional-relatorio.pdf>.

- Pavlovic, B. M. & Carvajal, C. J. (2013). Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: Revisión sistemática de la literatura, *Revista chilena de obstetricia y ginecologia*, 78,(3), 167-178,
- Pereira D. O., et al. (2017). Evaluation of prenatal consultations: prenatal access and complications in maternal-child health. *Revista Ciência Plural*; 3 (3): 2-15.
- Reichelt, A. J. et al. (2017). Clinical characteristics of women with gestational diabetes - comparison of two cohorts enrolled 20 years apart in southern Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, 135(4), 376-382, . FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0332190317>.
- Rowan, J. A; Rush, E. C; Obolonkin, V; Battin, M; Wouldes, T; & Hague, W. M. (2011). Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 34(10):2279-84.
- Silva, A. L. et al. (2017). Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria*, 93 (1), 87-93
- Silva, J. C. et al. (2007). Glibenclamida no Tratamento do Diabete Melito Gestacional em Estudo Comparado à Insulina - *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(4), 541-546
- Silva, J. C, Fachin, D. R; Coral, M. L; & Bertini, A. M (2012). Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2012; 40(3): 225-8.
- Syngelaki A, Nicolaides K H, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, & Shehata H (2016). Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 374 (1): 434-34.
- Tavares, M. G. R. et al. (2019). Profile of pregnant women with gestation diabetes mellitus at increased risk for large for gestational age newborns. *Rev bras ginecol. obstet*; 41: 298-305.
- Toledo. J. A. et al. (2017). Teoria da mente em adultos: uma revisão narrativa da literatura. *Bol. Acad. Paulista de Psicologia*, São Paulo, Brasil - 37(92), 141.