

# Diabetes gestacional: como tratar?

Gestational diabetes: how to treat?

Tadeu Coutinho<sup>1</sup>

Conrado Milani Coutinho<sup>2</sup>

Adriane Maria Berno Rezende Duarte<sup>3</sup>

Juliana Barroso Zimmermann<sup>4</sup>

Larissa Milani Coutinho<sup>5</sup>

## Palavras-chave

Diabetes gestacional

Terapêutica

Gravidez

Diabetes

## Keywords

Diabetes, gestational

Therapeutics

Pregnancy

Diabetes

## Resumo

O diabetes gestacional está associado a aumento do risco de complicações para o binômio materno-fetal e sua incidência é crescente. O tratamento específico é recomendado para reduzir complicações durante a gravidez, o parto e a vida adulta. O objetivo principal desta revisão foi pesquisar evidências acerca das opções de tratamento do diabetes gestacional, incluindo monitoramento glicêmico, dieta, exercícios físicos e, para algumas pacientes, farmacoterapia e conduta obstétrica específica, como antecipação do parto. A insulino terapia é efetiva e segura, sendo considerada como o padrão-ouro de tratamento. Atualmente, são limitados os dados que embasam o uso dos análogos da insulina de ação prolongada durante a gravidez, porém, experiências recentes mostraram segurança da utilização do análogo de ação rápida lispro. Alguns estudos randomizados controlados têm demonstrado resultados promissores sobre a segurança e a eficácia dos antidiabéticos orais gliburida e metformina no tratamento das gestantes diabéticas. No entanto, devido a preocupações de longo prazo, maiores estudos randomizados controlados com metodologias comparáveis e, consequentemente, novas meta-análises serão necessárias para confirmar a segurança e a eficácia dessas drogas durante a gravidez e aumentar a sua aceitação na comunidade médica. O efeito do parto eletivo (indução ou cesárea) no prognóstico gestacional permanece indefinido.

## Abstract

Gestational diabetes is associated with an increased risk of complications both for the mothers and for her children, and its incidence has increased. Specific treatment is recommended in order to reduce risks during pregnancy, birth and adult life. This review's main objective was to analyze the evidences of the options for treatment of gestational diabetes, including glycemic monitoring, diet, physical exercises and, for some patients, pharmacotherapy and specific obstetric management such as anticipation of delivery. Insulin therapy is both effective and safe, qualities that make it the gold standard of treatment. Nowadays, there are limited data to support the use of long-acting insulin analogs, but recent studies reported that the rapid-acting analog lispro is safe. Some randomized controlled trials have demonstrated promising findings regarding safety and efficacy of the oral antidiabetics glyburide and metformin used for the treatment of diabetic pregnancies. However, because of long-term concerns, larger randomized controlled trials with comparable methodologies and, consequently, new meta-analysis are needed to confirm the safety and efficacy of these drugs during pregnancy and to gather widespread acceptability in the medical community. The effect of labor induction or elective cesarean on pregnancy prognosis remains unclear.

<sup>1</sup> Professor Associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil

<sup>2</sup> Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>3</sup> Professora Substituta de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFJF – Juiz de Fora (MG), Brasil

<sup>4</sup> Professora Adjunta de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFJF – Juiz de Fora (MG), Brasil

<sup>5</sup> Médica Residente da Maternidade Odete Valadares (MOV) – Belo Horizonte (MG), Brasil

Endereço para correspondência: Tadeu Coutinho – Rua Batista de Oliveira, 1.070/1.502 – Centro – CEP 36010-532 – Juiz de Fora (MG), Brasil – E-mail: tcoutinhojf@yahoo.com.br

## Introdução

Na atualidade, o *diabetes mellitus* permanece como fator causal importante de morbimortalidade materna e perinatal a despeito do grande declínio dessas ocorrências nos últimos anos. Ainda mais preocupante é a previsão de crescimento global e epidêmico da sua prevalência, principalmente do diabetes tipo 2, nas próximas décadas. Essa evolução deverá atingir com maior intensidade os países mais pobres e poderá resultar na duplicação do número atual de pacientes diabéticos. De acordo com tal perspectiva, estima-se que haverá um crescimento concomitante da prevalência do diabetes *mellitus* gestacional (DMG) que, à semelhança do diabetes tipo 2, tem como características o aumento da resistência e a diminuição relativa da secreção de insulina, e está associado a resultados materno-fetais adversos. Como consequência, em futuro próximo, deverá ocorrer um recrudescimento do desafio de melhorar o prognóstico gestacional na vigência da associação diabetes-gravidez.

O DMG é definido como a intolerância aos carboidratos, de gravidade variável, com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez<sup>1,2</sup>(D,D). Essa definição facilita as estratégias de detecção e classificação do diabetes, mas suas limitações são amplamente reconhecidas. Por exemplo, não descarta a existência de um pequeno grupo de diabéticas tipos 1 e 2 que não foram diagnosticadas antes da gestação. Desde 2009, a *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) – um grupo internacional de consenso representativo de múltiplas organizações obstétricas e de diabetes, que inclui a *American Diabetes Association* (ADA) – recomenda que as pacientes de alto risco com diagnóstico de diabetes na consulta inicial sejam consideradas como portadoras de diabetes pré-gestacional, e não de DMG<sup>1</sup>(D). Da mesma forma, a definição não exclui a possibilidade de persistência da intolerância aos carboidratos após o término da gravidez e não distingue se é necessária ou não a utilização da insulina. O amplo espectro de alterações da glicemia incluído nesse conceito resulta em uma grande diversidade de aspectos fisiopatológicos e clínicos que, por sua vez, pode originar acometimentos de complexidade variável para o binômio materno-fetal<sup>3,4</sup>(D,D).

A prevalência global média do DMG é de 10%, podendo variar de 1 a 14%<sup>1,2</sup>(D,D). Essa grande variabilidade espelha as características da população estudada – como a prevalência de diabetes tipo 2 e a composição étnica – e depende da metodologia empregada para detecção da doença. O DMG ocorre em cerca de 90% de todas as gestações acometidas pela intolerância à glicose. É uma das mais frequentes complicações clínicas e a mais comum das alterações metabólicas intercorrentes com a gravidez. A ocorrência das complicações pode extrapolar a du-

ração do ciclo gravídico-puerperal, acarretando consequências de médio e longo prazo para a mãe e o recém-nascido.

As gestantes portadoras de DMG apresentam frequências aumentadas de hipertensão arterial e de indicação de cesarianas. A recorrência é alta (33-50%) e mais da metade das mulheres com história pessoal de DMG desenvolverá diabetes tipo 2 no futuro. Quanto ao conceito, as complicações perinatais mais comuns são: macrossomia, tocotraumatismo, óbito fetal inexplicado, síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, hipoglicemia, policitemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. As malformações congênitas não são complicações habituais dessas gestações, em contraste com os fetos das diabéticas pré-gestacionais que apresentam uma ocorrência de duas a oito vezes maior do que na população geral. Com relação às consequências mais tardias, existe aumento do risco de obesidade e diabetes *mellitus* na adolescência e na idade adulta<sup>2,4</sup>(D).

No entanto, a despeito da indiscutível importância do DMG, existe uma grande heterogeneidade entre os critérios e os procedimentos diagnósticos e terapêuticos preconizados pelos protocolos de importantes entidades científicas nacionais e internacionais. E as dificuldades de comparação prejudicam uma análise mais precisa da relação entre os diferentes critérios recomendados e os prognósticos materno e fetal.

Em busca de uniformidade no diagnóstico e no tratamento do DMG, alguns estudos recentes apresentaram conclusões relevantes, tais como: os resultados adversos fetais e neonatais aumentam em função do acréscimo da glicemia materna mesmo em níveis atualmente considerados normais durante a gravidez<sup>5</sup> (B); a conduta ativa reduz a morbidade perinatal grave e melhora a qualidade de vida relacionada à saúde das pacientes tratadas<sup>6</sup>(A); e o tratamento reduz a morbidade materno-fetal também nas formas leves da doença<sup>7</sup>(A). Com base principalmente nesses resultados, a IADPSG propôs novos critérios para diagnóstico de DMG<sup>1</sup>(D). Em 2011, a ADA confirmou a recomendação dos seguintes parâmetros do teste oral de tolerância à glicose (75 g) para diagnóstico do DMG: jejum  $\geq 92$  mg/dL, 1 hora após  $\geq 180$  mg/dL e 2 horas após  $\geq 153$  mg/dL; e apenas um valor anormal<sup>1</sup>(D).

Como consequência desse novo contexto, a busca de evidências sobre as principais opções de tratamento do DMG assume relevância como peça chave na busca de uniformidade na condução das gestações complicadas pela doença.

## Metodologia

Para esta revisão sistemática, foram obedecidos os seguintes passos:

1. inicialmente, estabeleceram-se as seguintes questões:

- a. O tratamento do DMG, inclusive das formas leves, associa-se à melhora do prognóstico gestacional?
  - b. Como tratar o DMG?
2. Em seguida, pesquisaram-se artigos por meio dos bancos de dados Pubmed/Medline, SciELO, Cochrane Library e Lilacs. As palavras-chaves utilizadas na busca foram: “*gestational diabetes*”, “*management/therapy*”, “*pregnancy*”, “*diabetes*”, “diabetes gestacional”, “tratamento e gravidez”. A busca foi realizada no período de 1990 a 2010 e selecionou inicialmente 132 artigos, dos quais 30 foram utilizados nesta revisão. Estudos que abordavam exclusivamente o tratamento do diabetes *mellitus* pré-gestacional não foram utilizados. Além dos artigos selecionados e classificados de acordo com os níveis de evidência clínica e recomendação científica, também foram utilizadas edições recentes de dois livros-texto, principalmente como referências para as definições e a introdução da revisão. Então, os resultados foram interpretados em busca de evidências acerca dos procedimentos propostos para tratamento do DMG.

## Discussão

O tratamento do DMG tem como principal finalidade prevenir ou minimizar as sequelas imediatas fetais e neonatais, como óbito, macrosomia, distocia de ombros, tocotraumatismo e instabilidade metabólica do recém-nascido. Concomitantemente, outro objetivo é a redução do risco de o neonato desenvolver diabetes e síndrome metabólica na infância ou na idade adulta. Com terapia apropriada, a probabilidade de óbito intrauterino causado pelo DMG assemelha-se à da população geral, porém a macrosomia persiste como a mais importante complicação perinatal<sup>8</sup>(D).

Embora o DMG seja um tema controverso, em especial no tocante às metodologias diagnósticas, as divergências relativas aos procedimentos terapêuticos têm se tornado menos evidentes e substanciais, principalmente devido à publicação de pesquisas mais recentes.

Com respaldo dos *National Institutes of Health* (Estados Unidos), o *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) *Study* (2008) foi realizado com o objetivo de avaliar os riscos gestacionais da intolerância materna à glicose em vários níveis menores do que aqueles utilizados atualmente para diagnóstico do DMG. Esse estudo prospectivo, observacional e duplo-cego incluiu uma coorte heterogênea, abrangendo dados de gestantes provenientes de 15 centros em 9 países de diferentes continentes (n=23.325). Ao invés da insulina, foram utilizadas concentrações funiculares do peptídeo C, que é produzido em quantidade equimolar e não sofre

redução com a hemólise que ocorre em aproximadamente 15% das amostras do sangue do cordão umbilical após separação do soro ou plasma. O peptídeo C é, portanto, um bom indicador da produção de insulina pelo pâncreas fetal. Os resultados indicaram associações significativas entre resultados gestacionais adversos e aumentos de um desvio padrão (DP) nas glicemias de jejum (6,9 mg/dL, de uma hora (30,9 mg/dL) e de duas horas (23,5 mg/dL). Todos os três acréscimos da glicemia foram altamente preditivos da concentração funicular de peptídeo C acima do 90º percentil (*Odds Ratio* [OR]=1,55, 95% intervalo de confiança [IC95%]: 1,47-1,64; OR=1,46, IC95%: 1,38-1,54; e OR=1,37, IC95%: 1,30-1,44, respectivamente). Os aumentos em todas as glicemias foram igualmente preditivos de peso ao nascer superior ao 90º percentil (OR=1,38, IC95%: 1,32-1,44; OR=1,46, IC95%: 1,39-1,53; e OR=1,38, IC95%: 1,32-1,44), enquanto apenas o acréscimo na glicemia de uma hora revelou-se um preditor significativo de hipoglicemia neonatal (OR=1,08, IC95%: 0,98-1,19; OR=1,13, IC95%: 1,03-1,26; e OR=1,10, IC95%: 1,00-1,12). Quando analisados como variáveis contínuas, cada aumento de glicemia foi preditor significativo de indicação de cesariana primária (OR=1,11, IC95%: 1,06-1,15; OR=1,10, IC95%: 1,06-1,15; e OR=1,08, IC95%: 1,03-1,12). Foram também identificadas outras associações significativas, porém menos consistentes, com desfechos gestacionais secundários, incluindo parto pré-termo, distocia de ombros ou tocotraumatismo, hiperbilirrubinemia e necessidade de cuidados intensivos neonatais. Concluiu-se que níveis glicêmicos inferiores àqueles empregados para diagnosticar diabetes se associam a desfechos gestacionais adversos de forma contínua, sem pontos de corte óbvios, sugerindo a necessidade de reconsiderar os critérios utilizados atualmente para diagnosticar e, também, tratar a hiperglicemia na gravidez<sup>5</sup>(B).

Os resultados do *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS) *Trial Group* (n=1.000), uma pesquisa randomizada controlada realizada por Crowther et al.<sup>6</sup>, demonstraram no grupo tratado uma diminuição significativa de complicações perinatais graves, como óbito, distocia de ombro, fratura óssea e paralisia de nervos (1 *versus* 4%; risco relativo [RR] ajustado para idade materna, grupo étnico e paridade=0,33; IC95%: 0,14-0,75; p=0,01), sem aumento estatisticamente significativo dos índices de cesariana (31 *versus* 32%; RR ajustado=0,97; IC95%: 0,81-1,16; p=0,73). No entanto, com o tratamento houve aumento da necessidade de cuidados neonatais (71 *versus* 61%; RR ajustado=1,13; IC95%: 1,03-1,23; p=0,01) e, também, da incidência de indução do parto (39 *versus* 29%; RR ajustado=1,36; IC95%: 1,15-1,62; p=0,001). Quanto ao prognóstico materno, três meses após o parto, o estudo revelou que as integrantes do grupo de intervenção apresentavam menores

taxas de depressão e ansiedade, compatíveis com melhoria das condições de vida relacionadas à saúde<sup>6</sup>(A).

Em 2009, o estudo randomizado controlado publicado por Landon et al.<sup>7</sup> (n=958) concluiu que o tratamento do DMG leve (teste oral de tolerância à glicose anormal, porém com glicemia em jejum inferior a 95 mg/dL) reduziu significativamente vários prognósticos gestacionais preestabelecidos, incluindo as frequências de fetos grandes para a idade gestacional (7,1 *versus* 14,5%), peso ao nascer superior a 4.000 g (5,9 *versus* 14,3%), distocia de ombros (1,5 *versus* 4,0%) e cesarianas (26,9 *versus* 33,8%). Houve também reduções nas ocorrências de pré-eclâmpsia e de hipertensão gestacional (taxas combinadas para as duas condições: 8,6 *versus* 13,6%; p=0,01). No entanto, não ocorreu diminuição de um conjunto de outros desfechos gestacionais, que incluiu mortalidade perinatal e complicações neonatais, como hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, hiperinsulinemia e tocotraumatismos (32,4 *versus* 37,0%; p=0,14). Portanto, apesar de não reduzir significativamente a frequência de complicações graves perinatais e neonatais, o tratamento do DMG leve diminui os riscos de aumento anormal do peso fetal, distocia de ombros, cesariana e desordens hipertensivas<sup>7</sup>(A).

Uma meta-análise ainda mais recente, realizada por Horvath et al.<sup>9</sup>, apontou benefícios do tratamento intensivo do DMG (automonitoração diária da glicemia capilar, controle dietético e, em alguns casos, insulinoterapia e intervenção obstétrica adicional). As conclusões resultaram de estudos que empregaram a metodologia diagnóstica em duas etapas: rastreio com teste de sobrecarga (50 g) e/ou fatores de risco; e diagnóstico com o teste oral de tolerância à glicose (75 ou 100 g). A análise de cinco estudos randomizados controlados (n=2.999) revelou reduções significativas de algumas complicações perinatais, como distocia de ombros (OR=0,40, IC95%: 0,21-0,75), fetos grandes para a idade gestacional (OR=0,48, IC95%: 0,38-0,62) e macrossomia (OR=0,38, IC95%: 0,30-0,49)<sup>9</sup> (A).

## Intervenções no estilo de vida

Usualmente, o primeiro passo para controle glicêmico das portadoras de DMG é a orientação dietética associada ao estímulo adequado à atividade física. A maioria das gestantes com DMG não necessitam de complementação farmacológica para atingir níveis aceitáveis de glicemia.

### Controle dietético

Toda portadora de DMG deve receber aconselhamento nutricional<sup>1,2,8</sup>(D).

Uma revisão sistemática realizada por Brody et al. revelou que mais de 70% das portadoras de DMG apresentam hiperglicemia leve e, em geral, são tratadas exclusivamente com dieta<sup>10</sup>(A).

As orientações dietéticas dependem do peso e da altura maternos e sua individualização deve considerar a realidade socioeconômica e cultural da paciente. Além de ser consistente com metas preestabelecidas de controle glicêmico, a dieta deve incluir a provisão adequada de calorias e nutrientes para preencher as necessidades da gestação. Classicamente, o aconselhamento nutricional preconiza a ingestão de cerca de 55% de carboidratos, 20% de proteínas e 25% de lípidos (gorduras saturadas <10%), com fracionamento das calorias em seis refeições diárias: café da manhã (10%), lanche da manhã (10%), almoço (30%), lanche da tarde (10%), jantar (30%) e ceia (10%)<sup>3</sup>(D).

Segundo Franz et al., as pacientes não obesas devem ingerir em média 30 kcal/kg/dia, tendo como base o peso pré-gestacional. Para as gestantes obesas (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>), a restrição de 30-33% (~25 kcal/kg/dia) resulta na redução da hiperglicemia e dos triglicérides plasmáticos sem aumentar a ocorrência de cetonúria<sup>11</sup>(A).

Um estudo prospectivo não randomizado realizado por Major et al. (n=42) demonstrou que a restrição de carboidratos (~35-40% de calorias) em portadoras de DMG resulta em melhor controle glicêmico (p<0,04), menor necessidade de insulina (p<0,047; RR=0,14; IC95%: 0,02-1,00) e reduções da incidência de crescimento intrauterino restrito (p<0,035; RR=0,22; IC95%: 0,05-0,91) e de indicações de cesariana por desproporção cefalopélvica e macrossomia (p<0,037; RR=0,15; IC95%: 0,04-0,94)<sup>12</sup>(B).

Nos casos em que as intervenções no estilo de vida não asseguram a normalidade da glicemia materna, os adoçantes não calóricos podem ser ingeridos com moderação na gravidez<sup>1</sup>(D), preferindo-se a utilização de drogas classificadas como de risco B pela *Food and Drugs Administration* (FDA): aspartame, sucralose e acessulfame-K. A estévia, um adoçante derivado de planta nativa brasileira, não produziu efeitos adversos sobre a gestação de animais<sup>13</sup>(D), porém, devido à ausência de dados científicos sobre sua segurança, organizações como FDA e ADA não recomendam seu uso durante a gravidez em seres humanos. Os adoçantes ciclamato e sacarina pertencem à classe C do FDA, devendo ser administrados apenas se os possíveis benefícios suplantarem os riscos potenciais para o feto.

### Exercícios físicos

Desde que não haja contraindicações, os exercícios físicos regulares são recomendados aos portadores de diabetes para normalizar o metabolismo da glicose, reduzir os riscos cardiovasculares, contribuir para redução do peso e aumentar o bem-estar<sup>1,2</sup>(D). No entanto, a prescrição de atividades físicas para portadoras de DMG requer conhecimento adequado da fisiopatologia da doença e do potencial de riscos para o binômio

materno-fetal. As principais contraindicações obstétricas para realização de exercícios físicos são trabalho de parto pré-termo, sangramento uterino, ruptura prematura de membranas, restrição do crescimento intrauterino e hipertensão arterial grave. As pacientes sem contraindicações devem realizar atividade física por pelo menos 30 minutos diários, que podem ser divididos em 3 sessões de dez minutos, de preferência após as principais refeições.

Os exercícios podem ser aeróbicos ou de resistência, mas as atividades aeróbicas leves e moderadas são as mais indicadas.

Em 1997, Avery e Walker, em estudo randomizado, examinaram a efetividade de um programa de exercícios de moderada intensidade em gestantes com DMG (n=29). Não houve diferenças significativas nos níveis diários das glicemias de jejum e pós-prandial, da hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) e das incidências de insulino terapia e de hipoglicemia neonatal (p>0,05). No grupo que realizou atividade física, houve melhora significativa da aptidão cardiorrespiratória (p=0,005) sem ocorrência de complicações gestacionais<sup>14</sup> (A).

Em outro estudo randomizado que avaliou os efeitos dos exercícios físicos em pacientes portadoras de sobrepeso (>25 kg/m<sup>2</sup>) e DMG (n=32), Brankston et al. demonstraram que, no grupo tratado com dieta associada aos exercícios físicos, ocorreu menor prescrição de insulina (p<0,05) e maior intervalo entre o momento do diagnóstico e o início da insulino terapia (p<0,05) em relação às gestantes submetidas apenas à dieta<sup>15</sup>(A).

## Intervenções farmacológicas

A insulina exógena ainda é o medicamento mais utilizado para tratamento do DMG, devendo ser administrada quando a dieta e o exercício não são suficientes para controlar adequadamente a glicemia materna. Os hipoglicemiantes orais têm sido apontados crescentemente como opção terapêutica para portadoras de DMG.

Entretanto, uma vez iniciado o tratamento farmacológico, deve ser reconhecido que o nível de controle glicêmico necessário para reduzir as complicações fetais e neonatais do DMG ainda não foi estabelecido<sup>3</sup>(D).

### Insulino terapia

A ADA e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), com base nas resoluções da *Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes* (2005), recomendam a utilização da insulina quando a terapia nutricional não resultar nos seguintes valores de glicemia capilar: jejum inferior a 95 mg/dL e pós-prandial de uma hora menor que 140 mg/dL ou pós-prandial de duas horas inferior a 120 mg/dL<sup>1,2,8</sup>(D).

No entanto, permanece controverso o tempo necessário para observar o efeito da dieta e, se necessário, prescrever insulina. McFarland et al., em um estudo do tipo coorte (n=269), observaram que gestantes com DMG e glicemia de jejum inferior ou igual a 95 mg/dL no teste oral de tolerância à glicose atingem um controle glicêmico melhor após duas semanas de terapia nutricional do que as portadoras de glicemia de jejum superior a 95 mg/dL (p<0,05). Concluíram que as portadoras de DMG devem receber apenas orientação dietética por no mínimo duas semanas antes da prescrição de insulina, mas que, na presença de glicemia materna de jejum superior a 95 mg/dL, a terapia insulínica deve ser iniciada após uma semana de insuficiência da dieta ou no momento do diagnóstico<sup>16</sup>(B).

Diversos novos tipos de insulina estão disponíveis comercialmente, porém o uso da maioria ainda não foi extensivamente avaliado na gravidez. A insulina humana deve ser preferida devido ao menor risco imunogênico, e os tipos mais utilizados na gravidez são caracterizados pelo tempo de ação como intermediária (insulina NPH – *neutral protamine Hagedorn*) ou rápida (insulina regular). O uso de análogos da insulina humana de ação mais rápida, lispro e aspartat, tem sido investigado na gravidez, demonstrando efetividade clínica, transferência transplacentária mínima e nenhuma evidência de teratogenicidade<sup>8</sup>(D). Já a experiência com o uso dos análogos de ação prolongada (glargina e detemir) na gravidez é limitada<sup>4,8</sup>(D).

Não existe consenso acerca de esquemas e doses de administração de insulina no DMG, resultando frequentemente em resultados discordantes. Devido ao aumento progressivo da resistência à insulina durante a gestação, a flexibilidade no ajustamento das doses é importante. O regime da insulino terapia deve se basear no perfil glicêmico individual, porque algumas pacientes requerem insulina somente para prevenir a hiperglicemia de jejum e outras apenas para o período pós-prandial. A determinação da dose diária total de insulina depende do peso da gestante e, habitualmente, é dividida em dois terços de insulina NPH e um terço de insulina regular. Em geral, no primeiro trimestre de gestação utiliza-se a dosagem inicial de 0,5 a 0,7 U/kg/dia, com administração de dois terços do total em jejum pela manhã, e um terço à noite, ao deitar<sup>4</sup>(D).

Em um grande estudo prospectivo com base populacional (n=2.461), Langer et al. compararam os efeitos perinatais de formas diferentes de controle glicêmico durante tratamento do DMG: controle intensivo (7 vezes/dia; glicemia capilar em aparelhos com memória) e controle convencional (uma vez/semana no ambulatório; 4 vezes/dia com fitas para glicemia). Um grupo controle randomizado contemporâneo de gestantes não diabéticas também foi selecionado (n=4.922). Em relação

às pacientes sob controle convencional, o grupo submetido ao controle intensivo apresentou índices significativamente menores ( $p < 0,001$ ) de complicações perinatais: macrossomia (7,1 *versus* 13,6%), cesarianas primárias (13 *versus* 19%), complicações metabólicas (12,7 *versus* 53,5%), distocia de ombros (0,4 *versus* 1,4%), mortalidade perinatal (4/1.000 *versus* 6/1.000) e admissão (6,3 *versus* 25%) e permanência (2,8 *versus* 4,4 dias) em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Esses achados foram comparáveis com os resultados do grupamento das gestantes não diabéticas. As taxas de complicações maternas, como pré-eclâmpsia, hipertensão crônica e infecção foram similares nos três grupos. Como conclusão, demonstrou-se que um controle glicêmico mais rigoroso se associa significativamente com a melhoria do prognóstico perinatal<sup>17</sup>(A).

Outros autores advogam que a necessidade de administração de insulina em portadoras de DMG pode ser mais bem avaliada pela combinação da mensuração ultrassonográfica da circunferência abdominal (CA) com os níveis de glicemia materna do que pela utilização isolada dos parâmetros glicêmicos. O estudo randomizado controlado produzido por Kjos et al. (n=98) em 2001 concluiu que, em mulheres com DMG e hiperglicemia de jejum, a avaliação combinada da glicemia materna e da CA identifica gestações de baixo risco para macrossomia e resulta em diminuição de 38% no uso da insulina, sem aumentar a morbidade neonatal (25 *versus* 25%)<sup>18</sup>(A).

### Hipoglicemiantes orais

Apesar de comprovadamente eficaz e segura na gestação, a insulina apresenta algumas inconveniências, como a administração parenteral e a necessidade de maior manuseio e de refrigeração, além de ser mais cara do que os hipoglicemiantes orais. Como consequência, um número cada vez maior de publicações tem estudado a eficácia e a segurança dos agentes antidiabéticos orais, principalmente a sulfonilureia gliburida (glibenclamida) e a biguanida metformina, durante a gestação.

Estudos iniciais mostraram que as sulfonilureias de primeira geração cruzam a placenta em quantidades substanciais e estão associadas à hipoglicemia neonatal. Dentre as sulfonilureias, apenas a gliburida, uma droga de segunda geração (classe C do FDA), tem apresentado uma transferência mínima através da placenta humana (4% em estudo *ex vivo*), e não tem sido associada a excesso de hipoglicemia neonatal em estudos clínicos<sup>8</sup> (D). Dessa forma, justifica-se o número crescente de estudos que preconizam sua indicação como alternativa à insulino-terapia no tratamento do DMG. Porém, em contraposição aos relatos anteriores de passagem transplacentária mínima ou ausente da gliburida, um estudo mais recente realizado por Hebert et al. (n=20) demonstrou que

a sua concentração no sangue do cordão umbilical atinge cerca de 50% dos níveis sanguíneos maternos (razão das concentrações em cordão umbilical/plasma materno:  $0,58 \pm 0,24$  no sangue venoso;  $0,57 \pm 0,21$  no sangue arterial)<sup>19</sup>(B).

A análise secundária dos dados de um estudo prospectivo e randomizado realizado por Langer et al. comparou as eficiências da gliburida (n=201) e da insulina (n=203) nos vários níveis de severidade do DMG. No grupo que utilizou a gliburida, as doses variaram de 2,5 a 20 mg/dia de acordo com os controles glicêmicos. Os resultados demonstraram que a gliburida e a insulina apresentam igual eficiência em todos os graus de gravidade do DMG, sem nenhuma complicação neonatal aparente atribuível à glibenclamida. Os autores concluíram que o estabelecimento do nível de controle glicêmico, e não o tipo de droga utilizada, é a chave para melhorar o prognóstico das gestações acometidas pela doença<sup>20</sup>(A).

Já Khan et al., em estudo do tipo coorte prospectivo (n=95), apontaram como preditores de falha da gliburida no tratamento do DMG: idade materna (34 *versus* 29 anos,  $p=0,001$ ), diagnóstico precoce (23 *versus* 28 semanas,  $p=0,002$ ), multiparidade ( $p=0,01$ ) e níveis mais altos da glicemia de jejum (112 *versus* 100 mg/dL;  $p=0,045$ ). Concluíram que, mesmo sendo aceita como uma alternativa para tratamento do DMG, a gliburida deve ser prescrita após avaliação cuidadosa das características da paciente para minimizar a possibilidade de falhas<sup>21</sup>(B).

Uma meta-análise de Moretti et al., que incluiu nove estudos comparativos entre as utilizações da gliburida e da insulina no tratamento da DMG (n=1.382), concluiu que os dados disponíveis não sugerem aumento estatisticamente significativo do risco perinatal com o uso da glibenclamida, tais como: macrossomia (OR=1,07; IC95%: 0,78-1,47), diferenças de peso ao nascer (OR=20,46 g; IC95%: -34,90-75,82), diferenças de idade gestacional ao nascer (média=0,02 semana; IC95%: -0,23-0,26), admissão em UTI neonatal (OR=0,95; IC95%: 0,43-2,09) ou aumento do risco de hipoglicemia neonatal (OR=1,24; IC95%: 0,91-1,69). Os autores também sugeriram que a efetividade e a segurança da gliburida requerem avaliação adicional, já que a maioria dos atuais estudos sobre o tema não é randomizada<sup>22</sup>(A).

A metformina é uma biguanida (classe B do FDA) que tem sido utilizada para tratamento da síndrome dos ovários policísticos, com os objetivos de melhorar a fertilidade e diminuir os índices de abortamento espontâneo. Nesses casos, alguns trabalhos não randomizados têm relatado a manutenção do uso da metformina no primeiro trimestre gestacional. Entretanto, como a droga cruza a placenta e, também, não há evidências suficientes de que diminui a ocorrência de abortamentos e de que previne o DMG, a *Fifth International Workshop-Conference on GDM* (2005)

recomendou que fosse utilizada apenas em estudos clínicos com seguimento de longo prazo das crianças envolvidas<sup>8</sup>(D).

Um estudo randomizado realizado na Austrália e na Nova Zelândia por Rowan et al. comparou os resultados materno-fetais decorrentes do uso da metformina (n=363) e da insulina (n=370) no tratamento do DMG. Cerca da metade (46,3%) das usuárias de metformina necessitaram de suplementação com insulina. Os desfechos primários incluíram hipoglicemia neonatal, insuficiência respiratória, necessidade de fototerapia, toco-traumatismo, índice de Apgar inferior a 7 no quinto minuto, e prematuridade. Os desfechos secundários abrangeram medidas antropométricas neonatais, controle glicêmico materno, complicações hipertensivas maternas, tolerância à glicose no pós-parto e aceitação do tratamento. Como conclusão, nas gestações complicadas com DMG, a utilização da metformina (isolada ou com suplementação da insulina) não se associou a aumento de complicações perinatais quando comparada com a insulino-terapia (32,0 *versus* 32,2%; RR=1,00; IC95%: 0,90-1,10). As pacientes preferiram o tratamento com metformina (76,6 *versus* 27,2%,  $p < 0,001$ )<sup>23</sup>(A).

Em 2009, Nicholson et al. realizaram uma importante revisão sistemática que incluiu quatro estudos randomizados controlados (n=1.229) e cinco observacionais (n=831), concluindo não haver diferenças substanciais nos prognósticos materno e neonatal com o uso de gliburida ou da metformina quando comparado com a utilização da insulina nos casos de DMG<sup>24</sup>(A).

Dois novos estudos compararam os resultados obtidos com as utilizações da gliburida e da metformina.

Em 2010, através de estudo randomizado controlado (n=149), Moore et al. concluíram que a taxa de falha da metformina é 2,1 vezes superior à da gliburida quando utilizadas no tratamento do DMG (OR=2,7, IC95%: 1,2-3,9;  $p=0,01$ )<sup>25</sup>(A).

Ainda mais recente, um estudo randomizado realizado por Silva et al. concluiu que os resultados do tratamento do DMG com metformina (n=40) ou gliburida (n=32) foram equivalentes nas gestantes e nos recém-nascidos. A única diferença significativa foi o menor ganho de peso materno nas usuárias de metformina do que no grupo que utilizou a gliburida (7,6 *versus* 10,3 kg;  $p=0,02$ ). Os autores ressaltaram que, apesar de o pequeno número de participantes poder constituir um fator limitador do estudo, seus resultados corroboram os achados de trabalhos prévios<sup>26</sup>(A).

Entretanto, a despeito desse número crescente de estudos acerca da utilização dos hipoglicemiantes orais, a ADA (2011) considera insuficientes os dados atuais para estabelecer a segurança dessas drogas durante a gravidez<sup>1</sup>(D).

## Controle anteparto da glicemia

De forma similar às portadoras de diabetes *mellitus* pré-gestacional, as pacientes com DMG devem receber informações detalhadas e continuadas acerca dos benefícios do controle glicêmico sobre o prognóstico gestacional. As orientações devem abranger dieta, contagem de carboidratos, monitoramento da glicemia capilar e, quando necessária, a autoaplicação da insulina.

A disponibilização dos testes de glicemia capilar revolucionou o tratamento do *diabetes mellitus*, e sua utilização deve ser considerada como padrão-ouro do monitoramento durante a gestação<sup>4</sup>(D). A disciplina na aferição e no registro dos níveis glicêmicos antes e após as refeições exerce um importante papel no controle adequado da glicemia nas gestantes portadoras de diabetes (pré-prandial  $\leq 95$  mg/dL e uma hora pós-prandial  $\leq 130$ -140 mg/dL ou duas horas pós-prandial  $\leq 120$  mg/dL)<sup>1,2,8</sup>(D,D,D).

O momento e a frequência de realização da monitoração glicêmica devem ser individualizados. Um estudo randomizado realizado por de Venciana et al. comparou os controles glicêmicos pré-prandial e pós-prandial (1 hora) em portadoras de DMG que iniciaram a insulino-terapia até 30 semanas de gestação (n=66). Os resultados comparativos demonstraram que a monitorização pós-prandial proporciona um melhor controle da glicemia e reduz significativamente desfechos gestacionais adversos: HbA<sub>1c</sub> (-3,0 $\pm$ 2,2% *versus* -0,6 $\pm$ 1,6%,  $p < 0,001$ ); menor peso ao nascimento (3.469 $\pm$ 668 g *versus* 3.848 $\pm$ 434 g,  $p=0,01$ ); hipoglicemia neonatal (3 *versus* 21%,  $p=0,05$ ); fetos grandes para a idade gestacional (12 *versus* 42%,  $p=0,01$ ); e indicação de cesariana por desproporção cefalopélvica (12 *versus* 36%,  $p=0,04$ )<sup>27</sup>(A). Já Hawkins et al., em estudo do tipo coorte retrospectiva com portadoras de DMG (n=990), comparou as efetividades da automonitoração glicêmica diária e do teste semanal realizado ambulatorialmente na redução da macrosomia. As gestações com automonitoramento glicêmico diário apresentaram números significativamente menores de macrosomia (21,9 *versus* 29,5%,  $p=0,013$ ), fetos grandes para a idade gestacional (23,1 *versus* 34,4%,  $p \leq 0,001$ ) e ganho semanal de peso materno (média: 250 *versus* 340 g,  $p=0,009$ )<sup>28</sup>(B).

## Conduta obstétrica

O tipo e a frequência da vigilância do bem-estar fetal nos casos de diabetes *mellitus* devem ser ditados pela gravidade da hiperglicemia materna e/ou pela presença de outros fatores clínicos adversos. Devido ao baixo risco de óbito intrauterino nos casos de DMG, não há consenso sobre a necessidade e o início da realização dos testes de vitalidade fetal nas gestações sem hi-

perglicemia severa<sup>2,8</sup>(D). Entretanto, quando houver necessidade de insulino-terapia para controle da hiperglicemia de jejum, está indicada a avaliação da vitalidade fetal e as gestações acometidas devem ser conduzidas de forma semelhante àquelas complicadas com diabetes pré-gestacional. O britânico *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), em 2008, preconizou a realização de monitoramento ultrassonográfico do crescimento fetal e do volume do líquido amniótico a cada 4 semanas de 28 a 36 semanas das gestações de diabéticas. Orientou, ainda, que a avaliação do bem-estar fetal antes de 38 semanas de gestação só está indicada quando houver risco de restrição de crescimento, já que os testes de vitalidade fetal (Doppler de artéria umbilical, cardiocografia e outros métodos biofísicos fetais) têm apresentado baixa sensibilidade na predição da mortalidade perinatal em gestações complicadas com diabetes<sup>29</sup> (D). Já segundo o ACOG, citando apenas cardiocografia, teste da ocitocina e perfil biofísico fetal, a escolha do teste anteparto de vitalidade fetal deve se basear nos protocolos locais de assistência. Cita também a utilização da ultrassonografia para estimar o peso fetal, em especial com o objetivo de prever macrossomia antes do parto, mas ressalta que a confiabilidade dessa avaliação não está estabelecida<sup>2</sup>(D).

Como a frequência de parto pré-termo espontâneo pode aumentar nos casos não tratados de DMG, a utilização de corticosteroides para maturação pulmonar fetal não está contraindicada, porém o monitoramento da glicemia deve ser intensificado devido ao seu efeito hiperglicemiante. O risco de pré-eclâmpsia também está aumentado nas portadoras de DMG, recomendando-se a pesquisa de hipertensão arterial e proteinúria com maior frequência<sup>8</sup>(D).

A antecipação do parto raramente é requerida para as portadoras de DMG que não necessitam de insulino-terapia<sup>3</sup>(D). Nos casos de macrossomia diagnosticada pela ultrassonografia, a indicação de parto eletivo (indução ou cesárea) para evitar lesão de plexo braquial permanece controversa. Enquanto o ACOG sugere a realização de cesariana eletiva quando o peso fetal for estimado em 4.500 g ou mais<sup>2</sup>(D), a análise retrospectiva realizada por Gonen et al. em uma população obstétrica geral (n=16.416) demonstrou um efeito não significativo na incidência de lesões do plexo braquial em fetos suspeitos de macrossomia<sup>30</sup>(B).

Outros estudos confirmaram as controvérsias sobre as consequências do diagnóstico ecográfico de macrossomia na presença de diabetes *mellitus*. Enquanto Conway e Langer, em estudo prospectivo sobre interrupção eletiva da gestação (n=2.604), relataram redução na incidência de distocia de ombros (2,4 *versus* 1,1%; OR=2,2) sem aumento clinicamente significativo da taxa de cesarianas, uma revisão não sistemática realizada por Chauhan et al. concluiu que, devido à falta de acurácia, a suspeição de macrossomia fetal na ausência de outras complicações não constitui

indicação de indução ou cesariana primária sem realização da prova de trabalho de parto<sup>31,32</sup>(B).

Na assistência ao parto, como existe correlação entre as ocorrências de hiperglicemia materna intraparto e de asfixia perinatal e hipoglicemia neonatal, as portadoras de DMG tratadas com insulina devem receber controle horário da glicemia, mas raramente necessitam de administração da droga para manter níveis glicêmicos entre 70 e 110 mg/dL. No caso de parto programado, deve-se orientar jejum, suspender a insulina, iniciar infusão contínua de glicose a 5% (100 mL/hora) com controle horário da glicemia capilar e, quando necessário, administrar insulina regular em baixas doses (2 a 5 U)<sup>4</sup>(D). No pós-parto imediato, a insulino-terapia deve ser descontinuada e os níveis de glicose precisam ser testados para descartar a ocorrência de hiperglicemia persistente. Antes da alta hospitalar, a paciente deve ser orientada sobre mudanças no estilo de vida, como dieta balanceada e prática regular de exercícios físicos, devido ao risco aumentado de repetição do DMG e de surgimento futuro do diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica (dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade abdominal)<sup>3</sup>(D). A amamentação deve ser encorajada também nas mulheres com DMG. A *Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus* recomenda para portadoras de DMG a realização do teste oral de tolerância à glicose com 75 g (TOTG-75g) entre 6 e 12 semanas pós-parto. Caso o teste resulte negativo, deve ser repetido em um ano e, no mínimo, a cada três anos<sup>8</sup>(D).

## Comentários finais

Há um número crescente de evidências sobre a relação entre o DMG, inclusive nas formas leves, e o aumento significativo das consequências adversas de curto e longo prazo para o binômio materno-fetal. Paralelamente, aumentam as evidências de que o risco de muitas dessas complicações pode ser diminuído significativamente ou eliminado pela instituição de tratamentos mais intensivos, mesmo em pacientes com níveis glicêmicos menores do que os utilizados atualmente para diagnóstico do DMG.

Por outro lado, persistem controvérsias principalmente sobre a partir de qual nível glicêmico devem ser instituídos os cuidados intensivos e, também, acerca do uso de análogos da insulina e de hipoglicemiantes orais em substituição à utilização clássica das insulinas NPH e regular. Dentre os análogos, a lispro é o tipo mais estudado durante a gestação e tem demonstrado efetividade clínica e nenhuma evidência de ação teratogênica. A glibenclamida e a metformina são os antidiabéticos orais mais avaliados durante a gravidez. A sua utilização é preferida pela gestante, requer menor manuseio e é menos dispendiosa financeiramente em relação à insulino-terapia. No entanto, apesar de

resultados recentes demonstrarem ação semelhante à da insulina sobre o controle glicêmico e, também, sobre parâmetros neonatais importantes, deve ser considerada a existência de fatores maternos, placentários e fetais que podem alterar a passagem transplacentária de medicamentos. Quanto à gliburida, antes que seu uso se generalize na comunidade médica, há necessidade de realização de um número maior de ensaios randomizados controlados com metodologia comparável e, conseqüentemente, de meta-análises que avaliem a possibilidade de aumento das complicações metabólicas neonatais e os efeitos de longo prazo em crianças nascidas de mães tratadas com a droga. Quanto à metformina, não há evidências atuais que a recomendem para

tratamento do DMG, exceto em pesquisas clínicas que devem incluir também o seguimento de longo prazo das crianças envolvidas. Os demais agentes hipoglicemiantes orais estão contraindicados na gestação. Os efeitos das indicações eletivas de indução do trabalho de parto e de cesariana na prevenção de tocotraumatismos, principalmente quando baseadas na avaliação ultrassonográfica da circunferência abdominal, também requerem novos estudos.

Concluindo, a despeito de todos os conhecimentos atuais e futuros acerca do tema, os preceitos básicos de segurança, eficácia e aceitação pela paciente devem ser indispensáveis na escolha do tratamento do diabetes gestacional.

## Leituras suplementares

- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11-61.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin N° 30. Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol*. 2001;98(3):525-38.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Diabetes*. In: Williams Obstetrics. 23ª ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 1104-25.
- Moore TR, Catalano P. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 953-93.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Collaborative Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. The ACHOIS randomised controlled trial. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *New Engl J Med*. 2009;361(14):1339-48.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):S251-60.
- Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340(11):c1395.
- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. 2003;101(2):380-92.
- Franz MJ, Bantle LP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care*. 2002;25(1):148-98.
- Yodyingyuad V, Bunyawong S. Effect of stevioside on growth and reproduction. *Hum Reprod*. 1991;6(1):158-65.
- Major CA, Henry MJ, DeVenciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1998;91(4):600-4.
- Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1997;89(1):10-5.
- Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(1):188-93.
- McFarland MB, Langer O, Conway DL, Berkus MD. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol*. 1999;93(6):978-82.
- Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(4):1036-47.
- Kjos S, Schaefer-Grat U, Sardes S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1904-10.
- Hebert MF, Naraharsetti SB, Ma X, Krudys KM, Umans J, Hankins GDV, et al. Are we guessing glyburide dosage in the treatment of gestational diabetes (GDM)? The pharmacological evidence for better clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;197(Suppl):S25.
- Langer O, Yogev Y, Xenakis MJE, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):134-9.
- Kahn BF, Davies JK, Lynch AM, Reynolds RM, Barbour LA. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1303-9.
- Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):483-90.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin M, Moore MP; the MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *New Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15.
- Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):193-205.
- Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):55-9.
- Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;111(1):37-40.
- de Venciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1237-41.
- Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1307-12.
- Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7646):714-7.
- Gonen R, Bader D, Ajami M. Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(5):1296-300.
- Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: Reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):922-5.
- Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chauhan VB, Chang CVB, Magann EF, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: A review. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):332-46.