

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR

FERNANDO FIGUEIRA - IMIP

**RESULTADOS PERINATAIS DE FILHOS DE MULHERES COM
DIABETES INTERNADAS NUMA MATERNIDADE DE ALTO
RISCO NO NORDESTE DO BRASIL**

RECIFE, 2017

GLAUCIA VIRGÍNIA DE QUEIROZ LINS GUERRA

Doutora em Tocoginecologia pela UNICAMP, Chefe da Enfermaria de Gestaçã de Alto Risco do IMIP

RG 1.755.986 SDS/PE TEL: 3266-0245 CPF: 223.569.404-72

Rua Dr. João Santos Filho, 250, apt 3201

Email: glaucialinsguerra@gmail.com

CAROLINA DEL MAR PAIVA DE CARVALHO

Especialista em Tocoginecologia pelo IMIP

RG 95.430.938 SSP/MA Tel: 3032-0648 CPF:883.775.043-91

Rua Quarenta e Oito, 213, apt 1804

Recife-PE

Email: carol.delmar@gmail.com

BEATRIZ FRIED

Estudante do 5º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

RG 9.022.166 SDS/PE Tel: 3441-3867 CPF 107.289.034-82

Praça de Casa Forte, 317, apto 2901

Recife-PE

Email: bfried@uol.com.br

MARIA CECÍLIA GOMES GALVÃO

Estudante do 5º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

RG 8.591.754 SDS/PE Tel: 3244-9291 CPF 070.910.084-13

Avenida Conselheiro Rosa e Silva, 1433, apto 602

Recife-PE

Email: ceciliaggalvao@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Diabetes gestacional é a intolerância aos carboidratos diagnosticada pela primeira vez durante a gestação e que pode ou não persistir após o parto. Tal patologia pode provocar diversas complicações neonatais: macrossomia, tocotraumatismos, prematuridade, hipoglicemia, policitemia, icterícia, hipocalcemia e malformações congênitas. O conhecimento da prevalência destes desfechos no nosso serviço é importante para traçar estratégias para sua redução.

OBJETIVOS: Analisar os desfechos perinatais em filhos de mães diabéticas que foram internadas na enfermaria de gestação de alto risco do IMIP no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015.

MÉTODOS: Estudo observacional, descritivo do tipo coorte transversal, retrospectivo através da análise de prontuários de mulheres internadas na enfermaria de gestação de alto risco do IMIP e de seus filhos, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015. A análise dos dados foi efetuada utilizando-se EPI-INFOTM versão 3.5.1 e para verificação da existência de associação entre variáveis categóricas, foi realizado teste de Qui-quadrado quando indicados.

RESULTADOS: Foram analisados 84 binômios mãe-recém nascidos, com 96,4% de nascidos vivos. Dentre os desfechos analisados obtivemos 70,2% de cesarianas, 96,4% Apgar ≥ 7 no 5º minuto, média de peso de 2,725 kg, com 21,7% macrossomia, 47% partos prematuros, 66,3% icterícia, 39,8% hipoglicemia, 31,3% malformações congênitas, 11% de lesão de plexo braquial e fratura de clavícula, 10,7% de mortalidade perinatal.

CONCLUSÃO: Os desfechos perinatais nos filhos de mãe diabética atendidos no IMIP (hospital referência da região nordeste) ainda não alcançaram o índice recomendável. Há necessidade de melhorar a qualidade da assistência no período pré-concepcional e

pré-natal, melhorando o controle glicêmico culminando com um desfecho perinatal mais favorável.

Palavras chave: diabetes, gestação, resultados perinatais, recém-nascidos.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	1
II. MÉTODOS	4
III. RESULTADOS.....	6
IV. DISCUSSÃO.....	9
V. CONCLUSÃO.....	13
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

LISTA DE ABREVIACOES

CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação interventricular
DG	Diabetes gestacional
DM	Diabetes mellitus
FOP	Forame oval patente
GAR	Gestação de alto risco
HAPO	The Hiperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study
HPP	Hipertensão pulmonar persistente
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
IT	Insuficiência da tricúspide
PCA	Persistência do canal arterial
RN	Recém-nascido
TOTG	Teste Oral de Tolerância a glicose
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USP	Universidade de São Paulo

I. INTRODUÇÃO

Diabetes gestacional (DG) é definida como intolerância à glicose com um aumento do nível de glicose plasmática que tem início ou é diagnosticado durante a gestação (1). A prevalência de DG varia de 1 a 37,7%, sendo a média mundial de 16,2%. Atualmente, estima-se que um em cada seis nascimentos ocorra em mulheres com algum grau de hiperglicemia durante a gestação, sendo 84% desses casos secundários a diabetes gestacional propriamente dita (2).

O antecedente obstétrico de diabetes gestacional é um fator de risco importante para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (3). Sua relevância vem aumentando principalmente no ciclo gravídico-puerperal devido ao diagnóstico em mulheres cada vez mais jovens. Esse aumento é reflexo da falta de atividade física e, principalmente, do aumento da prevalência de obesidade (4).

Para o diagnóstico de DG é preconizado o rastreio universal com o TOTG, que deve ser realizado entre a 24ª e 28ª semana de idade gestacional. Em 2010, o International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) passou a utilizar os critérios diagnósticos baseados nos resultados do The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO). Foram propostos novos pontos de corte para o jejum, após uma e duas horas, que são, respectivamente, ≥ 92 mg/dL, ≥ 180 mg/dL e ≥ 153 mg/dL, sendo necessário apenas um valor anormal para o diagnóstico (5).

Na primeira consulta de pré-natal deve ser solicitada a dosagem plasmática da glicemia de jejum, objetivando diagnosticar um diabetes mellitus que antecede a gestação ou o diagnóstico de intolerância aos carboidratos que será classificada como o DG em fase mais precoce. Com a glicemia plasmática de jejum ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL é feito o diagnóstico de DG. Nos casos em que os valores de glicemia de jejum

são inferiores a 92mg/dL, a gestante será submetida ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) (5).

Caso a gestante apresente, na primeira consulta de pré-natal, critérios de diagnóstico iguais aqueles determinados para o diagnóstico de diabetes fora da gestação (Hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$; glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$; ou glicemia em qualquer momento $\geq 200\text{mg/dL}$), esses valores de glicemia de jejum ou glicemia ao acaso devem ser confirmados com uma segunda dosagem. Desse modo, a mesma deve ser considerada como portadora de DM diagnosticado na gravidez (2)(5).

A importância da DG reside no impacto na saúde do binômio materno-fetal, influenciando negativamente os desfechos perinatais (5). A hiperglicemia durante a gestação afeta os filhos dessas mulheres aumentando os riscos de desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura (6).

DG está associado a uma maior incidência de morbidade materna, incluindo operações cesarianas, distócia de ombros, trauma obstétrico, síndromes hipertensivas e desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (2).

A morbidade perinatal também aumenta, com maior incidência de macrossomia, cardiomiopatia, partos prematuros e traumas obstétricos, como fraturas e lesão do plexo braquial (1). Nos recém-nascidos há importante prevalência de distúrbios respiratórios, policitemia e distúrbios metabólicos, principalmente hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperbilirrubinemia (1)(2).

Desfechos perinatais adversos podem ocorrer em gestantes que não têm o seu diagnóstico firmado ou não conseguem obter controle glicêmico durante a gestação, sendo um dos principais objetivos do diagnóstico o início de um plano terapêutico.

O estabelecimento de um tratamento adequado reduz a morbidade materno-fetal, mas não atinge níveis semelhantes às gestantes não diabéticas. A primeira opção é

uma dieta apropriada associada a exercício físico e monitoramento dos níveis glicêmicos. Caso o objetivo não seja alcançado com essas medidas, deverá ser iniciado o tratamento com insulinoterapia e/ou hipoglicemiante oral (metformina) (1)(7).

Diante do exposto, este trabalho analisa desfechos perinatais em filhos de mães com diabetes no IMIP no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015.

II. MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, descritivo do tipo coorte transversal, sendo coletados dados de prontuários de mulheres no ciclo gravídico-puerperal que estiveram internadas, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015, na enfermaria de gestação de alto risco do IMIP, hospital escola, situado na cidade do Recife, Pernambuco, no Nordeste do Brasil.

Os prontuários foram identificados através dos registros de diagnóstico das mulheres na alta da enfermaria de GAR. Após identificação dessas mulheres, foi realizada pelos pesquisadores a busca dos prontuários (da mulher e do neonato) no arquivo, sendo revisado o diagnóstico de diabetes. Foram desqualificados os prontuários em que o diagnóstico de diabetes foi excluído e os incompletos que prejudicariam de forma significativa o preenchimento do formulário da pesquisa.

Foi obtida uma amostra de conveniência, constituída de 84 gestantes admitidas durante o período do estudo que tiveram ao longo do internamento o diagnóstico de diabetes e seus recém-nascidos e que preencherem os critérios de elegibilidade. As informações obtidas a partir dos prontuários foram registradas em um formulário específico elaborado pelos pesquisadores.

O diagnóstico de diabetes foi o mesmo utilizado pelo IADPSG, sendo considerado diabetes os valores de glicemia de jejum, após uma e duas horas obtidos pelo TOTG, que são, respectivamente, ≥ 92 mg/dL, ≥ 180 mg/dL e ≥ 153 mg/dL, sendo necessário apenas um valor anormal para o diagnóstico (5).

Foram analisadas as variáveis sociodemográficas (idade materna, procedência, cor, instrução), obstétricas (paridade, realização de pré-natal, modo de parto, indicação de cesárea) e desfechos fetais e neonatais (Apgar, peso ao nascer, complicações neonatais, mortalidade perinatal).

A partir do levantamento das informações dos formulários pré-codificados, estes foram cuidadosamente revisados e digitados pelos pesquisadores. Então, foi construído um banco de dados com dupla digitação no software EPI-INFO™ versão 3.5.1. Ao término da digitação, os bancos de dados foram comparados e corrigidas eventuais diferenças e inconsistências. O banco de dados definitivo foi submetido a testes de consistência, obtendo-se a listagem das variáveis de análise.

A análise dos dados foi efetuada utilizando-se EPI-INFO™ versão 3.5.1, pela construção de tabelas de distribuição de frequência das variáveis estudadas, calculando-se medianas para as variáveis contínuas de distribuição não normal.

Os testes foram aplicados com 95% de confiança e os resultados estão apresentados em forma de tabelas com suas respectivas frequências absoluta e relativa. No intuito de verificar a existência de associação entre variáveis categóricas, foi realizado teste de Qui-quadrado quando indicados.

O presente estudo obedeceu aos termos preconizados pela Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos e foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o número 1.603.063. Não houve conflito de interesses.

III. RESULTADOS

Foram analisados 168 prontuários, entre as gestantes internadas com diabetes na enfermaria de GAR e seus respectivos filhos, sendo um total de 84 binômios mãe-recém nascidos (RN). Na amostra, a idade materna variou de 16 a 44 anos, com média de 30 anos. O tempo de internamento materno foi de 1 a 70 dias com média de 35,5.

Das gestantes incluídas, 39,3% é procedente de Recife, 11,9% da região metropolitana do Recife e 45,2% de outros municípios de Pernambuco. Em relação a escolaridade, 3,6% não frequentou a escola, 33,3% estudou até o ensino fundamental, 40,5% ensino médio e 22,6% até o ensino superior. No tocante ao estado civil, 31% era solteira, 33,3% casada, 33,3% em união estável, 1,2% divorciada e 1,2% viúva. Sobre a cor de pele, 19,1% se declarou branca, 66,7% parda, 10,8% preta, 1,2% amarela e 1,2% indígena. A taxa de sobrepeso e obesidade destas gestantes foi de 20,2%.

Em relação aos antecedentes obstétricos, 24% das gestantes eram primíparas e 98% realizou pré-natal, dos quais 48,8% foi no nosso serviço. Das gestantes que realizaram pré-natal, 50% fez ≥ 6 consultas, 38% fez entre 3-5 e 12% fez ≤ 2 consultas.

O diagnóstico foi realizado em 69,7% das gestantes durante o pré-natal. Dentre os tipos de diabetes, 67,9% das gestantes foram diagnosticadas com DG, 19% com DM tipo 2 e 13,1% com DM tipo 1. Em 69,7% dos casos o controle glicêmico era realizado com dieta e insulino terapia. A via de parto em 70,2% foi cesariana, indicada em 29,8% dos casos por descompensação do diabetes (polidramnio, macrosomia), 21% por sofrimento fetal agudo, 15,8% por distócia de progressão e 5,3% por associação com síndromes hipertensivas. Os principais desfechos neonatais encontrados estão descritos na tabela 1.

A incidência de prematuridade na nossa amostra foi de 47%, dentre estes 35% (14) nasceram de parto vaginal espontâneo e 65% (26) cesárea, indicadas

principalmente por sofrimento fetal agudo, descompensação do DG e distócia de progressão.

A média de peso foi 2,725 kg, variando de 675g a 4.775g. Destes 18,1% foi pequeno para idade gestacional (PIG), 48,2% foi adequado para idade gestacional (AIG), 33,7% grande para idade gestacional (GIG) e 21,7% de macrossômicos.

Tabela 1 – Desfechos neonatais

Desfechos neonatais		%	Número absoluto
Apgar no 5º minuto	≥ 7	96,4%	80
	Entre 4 e 6	2,4%	2
	≤ 3	1,2%	1
Prematuridade		47%	39
Icterícia		66,3%	55
Hipoglicemia		39,8%	33
Malformações congênitas		31,3%	26
Macrossomia		21,7%	18
Tocotraumatismos	Lesão de plexo braquial	5,5%	4
	Fratura de clavícula	5,5%	4
Hipocalcemia		6%	5
Policitemia		2,1%	1

O Apgar do 1º minuto foi ≥ 7 em 80,7% dos RNs, entre 4 e 6 em 14,5% e ≤ 3 em 4,8%. No Apgar do 5º minuto, 96,4% obtiveram ≥ 7 , 2,4% entre 4 e 6 e apenas 1,2% ≤ 3 .

Obtivemos 96,4% de nascidos vivos. Dentre os desfechos foram 66,3% icterícia, 39,8% hipoglicemia, 31,3% tiveram malformações congênitas, 21,7% macrossomia, 6% hipocalcemia, 5,5% de lesão de plexo, 5,5% de fratura de clavícula, 2,4% policitemia. Dos RNs que apresentaram hipoglicemia 72,7% das mães tinham diagnóstico de DM tipo 1, 43,7% DM tipo 2 e 33,3% DG. Obtivemos relação significativa entre hipoglicemia com o tipo de diabetes materno ($p=0,04$) – tabela 2.

Dos 25 (29,7%) recém-nascidos com malformações, 80,7% de cardiopatia - 47,6% (CIA), 28,5% (CIV), 33,3% (PCA), 23,8% (IT), 19% (estenose de artéria pulmonar), 19% (hipertrofia do septo IV), 14,3% (hipertensão pulmonar persistente) e 14,3% (forame oval patente).

A mortalidade perinatal foi 10,7%, sendo 3,6% de óbito fetal e 7,1% de óbito neonatal.

Tabela 2 - Hipoglicemia x tipo de diabetes materno

Hipoglicemia ($p=0,04$)	Diabetes Gestacional	DM1	DM2	Total
Sim	33,3% (19)	72,7% (8)	43,7% (7)	40,5% (34)
Não	66,7% (38)	27,3% (3)	56,3% (9)	59,5% (50)
Total	100% (57)	100 % (11)	100% (16)	100% (84)

IV. DISCUSSÃO

A idade média das gestantes foi de 30 anos, estando de acordo com a literatura.

É importante ressaltar o elevado índice de cesárea (70,2%) nesta população, acima das taxas da população atendida no mesmo serviço, avaliada em aproximadamente 48%, 20% acima do relatado em estudo no mesmo serviço realizado em 1993. Esta prevalência mais elevada pode ser atribuída ao aumento de sobrepeso e obesidade na população, contribuindo para casos de difícil controle.

A importância do controle glicêmico durante a gestação em diabéticas está bem documentada. A hiperglicemia nesse período está associada a uma mortalidade aumentada, além de uma maior incidência de desfechos indesejados, tais como macrossomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, policitemia, hipocalcemia, cardiopatias e desconforto respiratório (1)(2). Quando a hiperglicemia está presente desde o início da gestação, durante a fase de organogênese, há um risco aumentado de malformações (8).

Controle glicêmico inadequado está associado a sinais de descompensação do diabetes, como macrossomia e polidramnio (9). Observamos uma ocorrência de 35,7% de polidramnio no nosso serviço, bem maior que o relatado por Rehder, 2001 (10) – tabela 3.

A presença de GIG na nossa amostra foi de 33%, acima da relatada por Guerra e colaboradores de 13% (11). Atualmente, a incidência de macrossomia foi de 21,7%, maior que o índice mundial (9%), maior que o relatado por Rehder em 2011 de 8,6% (10) e inferior ao relatado por Montenegro 2001 de 30% (12).

Mesmo entre pacientes sem diabetes, a prematuridade é causa importante de morbimortalidade perinatal. A real incidência de partos pré-termo espontâneos em diabéticas é um dado difícil de ser calculado devido a elevada ocorrência de casos iatrogênicos. Nesta pesquisa, obtivemos 47% de prematuridade, frequência aumentada

em relação à média mundial (24 a 36%), Montenegro 2001 (26,1%) (12) e Rehder 2011 (14,2%) (10).

Outra manifestação neonatal de ocorrência elevada em filhos de diabéticas é a icterícia. O descontrole do diabetes faz com que o feto viva em regime de hipóxia crônica, resultando em policitemia e prematuridade, conseqüentemente causando maiores índices de icterícia. Neste estudo, sua prevalência foi de 66,3%, bem maior do que a média mundial (11 a 29%) e do descrito por Montenegro em 2001 (27,3%) (12).

As malformações congênitas em RNs filhos de mães diabéticas têm sido encontradas em frequência 2 a 4 vezes superior à da população obstétrica geral, que está em torno de 2 a 4% (13). No presente estudo, observamos frequência também elevada nas pacientes previamente diabéticas, com incidência de 31,3%, frequência maior que a média mundial e maior que a relatada por Rehder 2011 (5,3%) (10). Destas malformações, 80,8% foram de cardiopatias. O controle metabólico materno inadequado no momento da concepção deve ter sido o principal fator dessa maior prevalência.

Encontramos 39,8% dos filhos de mães diabéticas com hipoglicemia, próximo ao encontrado 20 anos atrás que foi de 33%. Esse número foi superior à média mundial, avaliada em 27%, porém menor que o índice avaliado por Montenegro na USP (50%) (10)(12). Essa elevada prevalência de hipoglicemia pode dever-se ao maior descontrole glicêmico, indiretamente verificado pela maior quantidade de usuárias de insulina. Nesta pesquisa ficou evidente a relação do tipo de diabetes ($p=0,04$) com o risco de hipoglicemia. Assim, filhos de mães portadoras de DM tipo 1 e tipo 2, que correspondem ao total de 45,4%, têm mais chance de desenvolver hipoglicemia.

Mulheres com diabetes têm duas vezes mais risco de mortalidade intraútero, particularmente perto do termo (14). Os fatores que contribuem para o óbito perinatal

são obesidade materna, descontrole glicêmico materno, idade materna avançada, anormalidades congênitas, cardiopatia fetal e crescimento intraútero restrito (15). Observamos uma taxa de mortalidade perinatal de 9,7%, sendo 3,6% de óbito intraútero e 7,1% de óbito neonatal, maior que a relatada por Montenegro 2001 (2,6%) (12).

Os desfechos desfavoráveis encontrados na nossa população comparado com outros serviços pode ser aferido ao fato que na nossa amostra o controle glicêmico em 69,7% das pacientes necessitaram do uso de insulina, contrastando com Guerra e colaboradores que obtiveram 25% (11). Isso demonstra a maior dificuldade de alcançar o controle glicêmico nessas gestantes.

Este trabalho apresentou limitações, devido ao uso de dados retrospectivos. Apesar das limitações, acreditamos serem válidas análises nas situações em que se apresentam, tanto para conhecermos mais detalhadamente os dados do serviço, como para o planejamento de medidas direcionadas aos problemas encontrados, melhorando a assistência no ciclo gravídico-puerperal.

Tabela 3 – Comparativo entre as incidências dos desfechos perinatais analisados em níveis mundial, IMIP 2014-2015, IMIP 1994-1995, Rehder 2011 (UNICAMP) e Montenegro 2001 (USP).

Desfecho perinatal	IMIP 2014-2015	IMIP 1994-1995	Rehder 2011 (UNICAMP)	Montenegro 2001 (USP)	Mundial (Uptodate, 2017)
Prematuridade	47%	13,9%	14,2%	26,1%	24-36%
Icterícia	66,3%	9,8%	2,2%	27,3%	11 a 29%
Hipoglicemia	39,8%	8,3%	2,9%	50%	27%
Malformações	31,3%	-	-	5,3%	2-4%
Macrossomia	21,7%	10,1%	8,6%	30%	9%

Tocotraumatismo*	11%	-	-	2,8%	33%
Policitemia	2,4%	-	-	4,9%	5%
Óbito perinatal	10,7%	1,8%	-	2,6%	9,7%

*Os tocotraumatismos considerados foram lesão de plexo braquial e fratura de clavícula

V. CONCLUSÃO

Os desfechos perinatais nos filhos de mães diabéticas atendidos no IMIP (hospital referência da região nordeste) ainda não alcançaram o índice recomendável, principalmente quando comparado a outros serviços e à média mundial, permanecendo um problema de saúde pública. Tal fato pode estar associado a falhas na assistência básica e descontrole glicêmico, ao início tardio do pré-natal e ao mau planejamento familiar com consequentes gestações não programadas.

Assim, medidas educacionais e de saúde pública, sem grande necessidade emprego de recursos financeiros e tecnológicos, como o planejamento familiar vinculado a uma educação sexual seria um importante passo para melhoria dos índices aqui expostos, assim como pré-natal e assistência ao parto de boa qualidade.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melania Maria Ramos Amorim and Leila Katz; Gestational Diabetes: Evidence-Based Screening, Diagnosis and Treatment, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, Pernambuco, Brazil.
2. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 3:S173-211.
3. Ryan EA, Imes S, Liu D, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44:506.
4. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:13.
5. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG);International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of Hyperglycemia in pregnancy, Pasadena, California, v. 33, n. 33, p.676-682, 2010.
6. Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of “metabolic memory”. *Exp Diabetes Res.*2011:218598.
7. Ainuddin J, Karim N, Ara Hasan A, Ali Nagvi S; Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial; *Diabetes Research and Clinical Praticce*; February 2015, Volume 107, Issue 2, Pages 290-299.

8. Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, Tabatabaai A, Rothchild SB, Sosenko I, et al. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:560-80
9. Pilliod RA, Page JM, Burwick RM, et al. The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:410.e1.
10. REHDER, Patrícia; PEREIRA, Belmiro; SILVA, João. Resultados gestacionais e neonatais em mulheres com rastreamento positivo para diabetes mellitus e teste oral de tolerância à glicose - 100g normal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* vol.33 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2011
11. GUERRA Gláucia, COSTELO Anthony, SANTOS Luís Carlos. Case Management Survey of Diabetes in Pregnancy. *Ver. Ciênc. Méd., Campinas*, v.13, n.3, p.189-292, jul./set. 2004.
12. MONTENEGRO, Renan, et al. Evolução Materno-Fetal de Gestantes Diabéticas Seguidas no HC-FMRP-USP no Período de 1992-1999. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.45 no.5 São Paulo Oct. 2001
13. Buchanan TA. Effects of maternal diabetes on intrauterine development. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus*. 1st ed, 1996;684-95.
14. Little SE, Zera CA, Clapp MA, et al. A Multi-State Analysis of Early-Term Delivery Trends and the Association With Term Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2015; 126:1138.
15. Starikov R, Dudley D, Reddy UM. Stillbirth in the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15:11.

