



Universidade de Brasília

Curso de Farmácia

SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DE INSULINA NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Aline de Brito Lopes

12/0108810

Orientadora: Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA

Aline de Brito Lopes

SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DE INSULINA NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do grau,
na Universidade de Brasília.

Brasília, 26 de novembro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Angélica Amorim Amato

Nadyellem Graciano da Silva

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Jesus Cristo, pois somente com a ajuda Dele eu consegui chegar até aqui. Obrigada pelo amor incondicional, pelas forças renovadas a cada dia e pelo seu favor imerecido. Devo minha vida ao Senhor.

Aos meus pais, que são a base da minha vida, que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos, que sempre lutaram para me oferecer o melhor. Vocês são o meu bem mais precioso.

Aos meus irmãos, que são exemplos para a minha vida. Ao lado de vocês pude viver os momentos mais felizes da minha vida. Obrigada pela ajuda, pelo incentivo. Vocês são os melhores irmãos do mundo.

Aos meus avós, que sempre intercedem por mim, mesmo quando a correria da minha vida me impede de estar ao lado deles. Vocês são preciosos para mim.

À minha orientadora, professora Angélica, pela dedicação, empenho e excelência em tudo. Obrigada pela paciência para comigo.

Aos meus colegas e amigos da UnB que tornaram a universidade muito mais agradável.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA: Associação Americana de Diabetes

BG: Glicose no sangue

BIAsp 30: Asparte pré-misturado de insulina 30

BHI 30: Mistura Prévia de Insulina Humana 30

CGM: Glicose de Monitoramento Contínuo

CSII: Infusão contínua de insulina subcutânea

DIPP: Programa de Diabetes na Gravidez

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DMG: Diabetes mellitus Gestacional

FCBG: Glicemia Capilar em Jejum

FPG: Glicose Plasmática em jejum

GC: Controle Glicêmico

GJ: Glicemia Jejum

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

HPP : Hemorragia pós-parto

Idet: Insulina detemir

IMC: Índice de Massa Corporal

IP: Índice Ponderal

IR: Insulina Regular

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

LGA: Grandes para a Idade Gestacional

MDI-detemir: Múltiplas injeções diárias de detemir

NPH: Insulina humana recombinante

NPL: Insulina lispro protamina

OMS: Organização Mundial de Saúde

PG: Glicose Plasmática

PPG: Glicose Plasmática pós-prandial

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes SUS: Sistema Único de Saúde

TG: Triglicerídeos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS	15
2.1 Geral	15
2.2 Específicos	15
3 MATERIAL E MÉTODO	16
4 RESULTADOS	17
5 DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO.....	37
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
8 REFERÊNCIAS.....	39

RESUMO

O *diabetes mellitus* (DM) é uma disfunção metabólica crônica caracterizada por elevadas concentrações de glicose no sangue, ocasionadas por deficiência de insulina, associada ou não a resistência à insulina. O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM. O DMG traz riscos tanto para a mãe quanto para o feto e o neonato, sendo geralmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres da gestação. Pode ser transitório ou persistir após o parto, caracterizando-se como importante fator de risco independente para desenvolvimento futuro de DM tipo 2. A prevalência varia de 1 a 14% a depender da população estudada e do critério diagnóstico adotado. Para o tratamento, inicialmente, deve-se dar preferência ao consumo de alimentos que contenham carboidratos com baixo índice glicêmico. Após 2 semanas de dieta, se os níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum \geq 95 mg/dL e 1 hora pós-prandial \geq 140 mg/dL ou 2 horas pós-prandiais \geq 120 mg/dL) (American Diabetes ASSOCIATION, 2000) o tratamento com insulina deve ser iniciado. Os análogos de insulina apresentam características farmacocinéticas que, em relação às insulinas humanas, assemelham-se mais ao ritmo fisiológico de secreção de insulina e estão associados a um menor risco de hipoglicemia, podendo proporcionar um melhor controle glicêmico (ALFADHLI, E. 2015).

As insulinas lispro, aspart e detemir são aprovadas para uso na gravidez. A insulina glargina não é aprovada durante a gravidez, mas os estudos existentes não mostraram nenhum efeito deletério. Quanto aos anti-hiperglicemiantes orais; a glibenclamida e a metformina parecem ser seguras e eficazes na gravidez (ALFADHLI, E. 2015). O objetivo geral deste estudo foi revisar

a literatura sobre a segurança do uso de análogos de insulina de ação curta e longa durante a gravidez a partir de dados originados em publicações de periódicos nacionais e internacionais dos últimos 10 anos envolvendo pacientes com DM pré-gestacional e DMG. Foram selecionados 8 estudos. Em todos eles, foram descritos eventos hipoglicêmicos, significativos ou não. A insulina NPH causou mais eventos hipoglicêmicos do que os análogos de insulina analisados. Episódios hipoglicêmicos neonatais foram significativamente menos frequentes com o uso de NPL em comparação com insulina NPH, em mulheres com DMG. O uso de NPL associou-se a maior taxa de macrossomia quando comparada ao uso de NPH em mulheres com DMG. Entretanto, apenas em 1 estudo o aumento da taxa de macrossomia foi significativo. O peso alto ao nascer foi menor no grupo tratado com insulina detemir do que no grupo tratado com glibenclamida. Somente em 1 estudo o peso ao nascer foi significativo. O índice ponderal neonatal excessivo foi significativamente maior com o uso de insulina NPH do que com NPL. Houve menor taxa de neonatos com crescimento desproporcional no grupo tratado com NPL do que no grupo tratado com NPH. As taxas de cesárea foram menores no grupo NPL do que no grupo NPH em mulheres com DMG ou DM1, apenas nesse estudo as taxas de cesárea foram significativas. As taxas de icterícia não foram significativas. As taxas de desconforto respiratório não foram significativas.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é o nome de um grupo de doenças metabólicas heterogêneas definidas pela presença de hiperglicemia decorrente da baixa produção de insulina e/ou resistência à ação desta, gerando distúrbios no metabolismo de lipídeos, proteínas e carboidratos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). O DM é classificado em quatro tipos: DM tipo 1 (DM1); DM tipo 2 (DM2); DM gestacional e outros tipos específicos de DM, que correspondem a condições variadas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015). É muito importante a diferenciação entre os tipos de diabetes, uma vez que causam impactos diversos sobre o curso da gravidez e o desenvolvimento fetal (ALBRECHT S. et al., 2010).

O DM1, que representa 5 a 10% do total de casos de DM, na maioria dos casos é caracterizado por resposta autoimune dirigida contra células beta pancreáticas. Logo, pouca ou nenhuma insulina é produzida. Como resultado, ocorre hiperglicemia e não há internalização de glicose pelas células que dependem de insulina para que isto ocorra (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O DM2 corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental. Geralmente, o DM2 acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, aumento na sua incidência em crianças e jovens. Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017; SKYLER J. et al., 2017; RAO P. 2015). Inicialmente, fisiopatologia do DM2 envolve a deficiência secretória de insulina e a resistência à ação de insulina. O pâncreas aumenta a produção de insulina para compensar a resistência à insulina mas, com o tempo, manifesta-se a deficiência secretória e não há compensação adequada da resistência insulina, instalando-se, assim, a hiperglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Diabetes na gravidez é uma das condições médicas mais comuns encontradas durante a gestação. Pode ser diabetes gestacional, primeiro diagnosticado durante a gravidez, ou diabetes pré-gestacional (tipo 1 ou tipo 2), presente desde antes da gravidez. Em geral, o diabetes mellitus gestacional (DMG) está associado a graus de hiperglicemia menos graves que os encontrados no diabetes pré-gestacional. DMG e pré-gestacional representam mais de 95% e menos de 5% de todos os diabetes entre as mulheres grávidas, respectivamente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015; LAWRENCE JM et al., 2008).

O DMG é definido, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco. É o problema metabólico mais comum na gestação e tem prevalência em 3 a 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado. Muitas vezes, representa o aparecimento de DM2 durante a gravidez. A incidência de DMG tem aumentado em paralelo com o aumento do DM2 e da obesidade na população feminina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013; SACKS D. et al., 2012; INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL, 2010).

A gravidez afeta o metabolismo materno e fetal e, mesmo em mulheres não diabéticas, exerce um efeito diabetogênico. A gravidez também pode ocorrer em mulheres com diabetes preexistente, o que pode predispor o feto a muitas alterações na organogênese, restringir o crescimento e a mãe a algumas complicações relacionadas ao diabetes, como retinopatia e nefropatia, ou à aceleração do curso dessas complicações, se elas já estão presentes (NEGRATO, C. A. et al., 2012).

A gestação é caracterizada por adaptações hormonais que interferem na resistência insulínica e, em mulheres suscetíveis, pode desencadear o DMG, especialmente no 3º trimestre (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008). O DMG é uma doença metabólica,

caracterizada por intolerância aos carboidratos, que resulta em hiperglicemia diagnosticada durante a gestação. No Brasil, acomete entre 2,4% e 7,2% das gestantes (WHO EXPERT COMMITTEE ON DIABETES MELLITUS, 2013) e pode estar relacionado a complicações maternas e fetais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008; DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2013-2014).

DMG não tratado ou mal controlado pode prejudicar o neonato. Quando se tem diabetes gestacional, o pâncreas funciona de forma suplementar para produzir insulina, mas ainda insuficiente para manter a glicemia na faixa normal, ocorrendo, assim, hiperglicemia. Embora a insulina não atravesse a placenta, a glicose e outros nutrientes o fazem. Então, o excesso de glicose no sangue atravessa a placenta, resultando em exposição fetal excessiva à glicose. Com isso, o pâncreas fetal aumenta sua produção de insulina e a energia adicional que o feto recebe (glicose) é armazenada como gordura e promove crescimento fetal excessivo, ou macrossomia fetal (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016).

Mulheres com diabetes pré-gestacional diferem daquelas com DMG porque a hiperglicemia poderá estar presente no momento da organogênese fetal, aumentando substancialmente o risco de malformações congênitas. Estas são observadas em 6 a 12% dos filhos de mães diabéticas (F, GALERNEAU; SE., INZUCCHI, 2004). O risco de anormalidades congênitas importantes é de 3% na população geral. No entanto, é muito maior, de 5,0-8,8%, em mulheres com diabetes pré-gestacional (EVERS IM et al., 2004; JENSEN DM et al., 2004). Em contraste, O DMG tem um impacto insignificante na taxa de malformação fetal, uma vez que por definição a hiperglicemia se instala após o período de organogênese fetal. Em um estudo prospectivo de 1585 mulheres com DMG, a frequência de grandes malformações congênitas na prole foi de apenas 0,9% (FARRELL, T.; NEALE, L.; CUNDY, T., 2002).

O DMG, no entanto, representa um fator de risco independente para outros desfechos adversos, que incluem: pré-eclâmpsia, cesárea, parto pré-termo, macrossomia ou recém-

nascidos (RN) grandes para a idade gestacional (GIG), tocotraumatismo, admissão em UTI neonatal, desconforto respiratório e hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e hiperinsulinemia com hipoglicemia neonatal (WHO EXPERT COMMITTEE ON DIABETES MELLITUS, 2013; LP, L. et al., 2010.; K, J. et al. 2006).

O tratamento adequado do DMG reduz o risco destes desfechos, incluindo o risco de parto cesariano necessário na situação de que bebês muito grandes podem precisar (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016).

Durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, há um aumento constante na resistência à insulina, fisiologicamente, em virtude da ação contrarreguladora da glicemia que muitos hormônios placentários apresentam. Quando a gestante apresenta algum grau de disfunção secretória da célula beta, há incapacidade de compensar a resistência à insulina e o resultado é hiperglicemia, hiperlipidemia e hiperaminoacidemia em jejum e pós-prandial. Esses distúrbios metabólicos são alvos de intervenções terapêuticas realizadas em gestações diabéticas, a fim de obter um bom controle metabólico (JOVANOVIC L., PETTITT D. 2001).

O tratamento do DMG visa manter a concentração circulante de glicose iguais na faixa fisiológica e inclui planos de refeições especiais e atividade física programada. Também pode incluir testes diários de glicose no sangue e injeções de insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016).

Diabetes no decorrer da gravidez pode levar a problemas maternos, fetais e complicações neonatais. Com intenção de limitar resultados indesejáveis, o controle glicêmico rigoroso é fundamental. Antigamente, a insulina humana era a única formulação de insulina administrada na gravidez. Entretanto, os análogos da insulina também foram utilizados para esta indicação em anos recentes (LAMBERT,K., HOLT, R. 2013).

Atualmente, tendo sido comprovadas a segurança e a eficácia da insulina no controle da glicemia, prevalece a orientação de descontinuação do uso de antidiabéticos orais, garantindo-se sua imediata substituição por insulina, de preferência antes da gravidez ou logo após o seu diagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Para o tratamento do DM1, DM2 e DMG o uso de insulina é fundamental. Nos casos do DM1 e do DM2, deve idealmente ser otimizado desde o período pré-concepcional. No caso do DMG, o uso de insulina é essencial quando não se obtém controle glicêmico adequado com terapia nutricional. A terapia intensiva com insulina envolve a injeção de múltiplas doses do hormônio por caneta, seringa ou administração por sistema de infusão contínua. Dentre os diferentes tipos de insulinas disponíveis estão as insulinas humanas: ação intermediária (NPH), ação rápida (regular) e também análogos de insulina de longa duração (glargina, detemir, degludeca), ação ultrarrápida (aspartame, lispro, glulisina) e pré-misturas de insulinas de ação intermediária com insulinas de ação rápida ou ultrarrápida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

No passado, as insulinas regular e NPH eram comumente usadas para tratar o DMG. No entanto, os análogos de insulina de ação rápida atualmente são preferidos em relação à insulina regular na gravidez, uma vez que estão associados a um menor risco de hipoglicemia, e também podem fornecer um melhor controle da glicemia de pós-prandial (ALFADHLI, E. 2015).

Os análogos de ação ultrarrápida, como a insulina lispro e aspart, com um início de ação em 10 a 15 minutos e pico entre 1 e 2 horas, têm sido usados com vantagens práticas em relação à insulina regular para controlar a tendência à hiperglicemia pós-prandial que ocorre durante a gestação. Estudos com a insulina lispro mostram melhor controle metabólico com menos hipoglicemias quando comparada com insulina regular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015). A insulina lispro e a insulina aspart são seguras durante a gravidez para

tratamento do DM1, DM2 e DMG (LAMBERT,K., HOLT, R. 2013). Estes análogos de ação ultrarrápida são a escolha preferida para a insulina de ação curta devido a seus perfis farmacológicos superiores, levando a uma maior flexibilidade e conveniência de dosagem. Isso também resulta em maior satisfação e qualidade de vida para a paciente (NEGRATO,C. 2012).

As insulinas de ação prolongada também parecem ser benéficas no diabetes, durante a gestação. Estudo randomizado controlado comparativo não mostrou inferioridade do análogo de ação prolongada detemir em relação à insulina NPH em gestantes com DM1 (ER, M. et al. et al, 2012). Uma comparação entre insulina detemir e insulina NPH em gestantes com DM1 indicou que, embora os resultados fetais não tenham sido diferentes, a glicemia de jejum melhorou com o uso de insulina detemir, sem aumento da frequência de hipoglicemia (LAMBERT,K. e HOLT, R. 2013).

Existem vários relatos de uso de insulina glargina e um ensaio clínico controlado com insulina detemir sem demonstração de efeitos deletérios, porém ainda não existe uma indicação do uso generalizado destes análogos de insulina de ação prolongada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015). Assim, atualmente, há dados limitados a respeito da segurança do uso de análogos de insulina de ação prolongada na gravidez (NEGRATO,C. 2012).

Considerando as implicações neonatais e maternas decorrentes do diabetes durante a gestação, seja diabetes pré-gestacional ou DMG, este estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre a segurança do uso de análogos de insulina de ação curta e longa durante a gravidez, com base na descrição de complicações obstétricas e perinatais, considerando desfechos como hipoglicemia materna; peso da criança ao nascer e ocorrência de retardo do crescimento fetal ou macrosomia; parto cesáreo; icterícia neonatal, desconforto respiratório neonatal, hipoglicemia neonatal e admissão do recém-nascido em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi revisar a literatura sobre a segurança do uso de análogos de insulina de ação curta e longa durante a gravidez.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram descrever, com base em revisão de estudos clínicos observacionais e ensaios clínicos, a segurança do uso dos análogos da insulina durante a gestação, considerando as possíveis complicações obstétricas e perinatais:

- Hipoglicemia materna;
- Peso da criança ao nascer e ocorrência de retardo do crescimento fetal ou macrossomia;
- Parto cesáreo;
- Icterícia neonatal, desconforto respiratório neonatal e hipoglicemia neonatal, admissão do recém-nascido em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

O estudo apresentou, ainda, como objetivo específico descrever os estudos clínicos encontrados com relação às características relacionadas aos aspectos clínicos das gestantes diabéticas do estudo (idade, etnia, comorbidades, duração do DM); fármacos, esquema posológico e duração do tratamento; as comorbidades das pacientes; as características bioquímicas das gestantes do estudo, basais e em resposta aos análogos da insulina (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, AST, ALT, gama-GT);

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Pubmed e em grandes consensos como Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Americana de Diabetes. As palavras-chave utilizadas foram: (insulin analogues); (gestacional diabetes) e (gestacional).

Foram selecionados artigos publicados tanto em periódicos nacionais como internacionais nos últimos 10 anos.

Foram pesquisados, de forma abrangente, estudos em gestantes portadoras de Diabetes que apresentaram como objetivo investigar a segurança dos análogos da insulina na gravidez e a ocorrência de complicações obstétricas e perinatais. Estudos em língua inglesa e portuguesa que contemplem variáveis relacionadas ao uso de análogos da insulina na gestação como: esquema posológico e duração do tratamento; efeitos adversos; características bioquímicas, basais e em resposta aos análogos da insulina (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, AST, ALT, gama-GT); comorbidades das pacientes e complicações obstétricas e perinatais, tais como: Hipoglicemia materna; Peso da criança ao nascer e ocorrência de retardo do crescimento fetal ou macrosomia; Parto cesáreo; Icterícia neonatal, desconforto respiratório neonatal e hipoglicemia neonatal, Admissão do recém-nascido em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Foram excluídos relatos de caso, séries de caso e revisões da literatura.

Os estudos foram consultados para obtenção de informações clínicas e bioquímicas das pacientes incluídas. Os dados foram tabulados em planilha do Microsoft Excel em tabelas e analisados de forma descritiva.

4 RESULTADOS

Foram selecionados 8 artigos publicados nos últimos 10 anos, entre 2008 e 2018, através da busca na literatura de estudos clínicos envolvendo o tratamento com análogos de insulina durante a gestação, tanto no contexto do diabetes gestacional quanto pré-gestacional. Os estudos selecionados e as características clínicas das mulheres com DM1, DM2 e DMG neles incluídas são apresentados na Tabela 1, com a respectiva organização por ordem cronológica de publicação.

Nos estudos publicados em 2012, foram observados um total de 323 gestantes com DMG; em 2013, 310 mulheres com DM1, 25 mulheres com DM2 e 64 mulheres com DMG; em 2015, 172 mulheres com DM1, 814 mulheres com DMG, 87 mulheres com DMG ou DM2; em 2016, 288 mulheres com DMG. Entre os 8 artigos, a faixa de idade foi de 18 anos a 41 anos, aproximadamente.

Os grupos de estudo compararam o uso de análogos de insulina, nas seguintes combinações: (i) aspartat pré misturada de insulina 30 versus mistura prévia de insulina humana 30; (ii) insulina lispro protamina versus insulina humana recombinante; (iii) insulina detemir versus insulina humana recombinante; (iv) infusão contínua de insulina subcutânea versus múltiplas infusões diárias de detemir; (v) glibenclamida versus insulina detemir; (v) insulina regular versus aspartate ou lispro.

Os 8 estudos descreveram informações sobre complicações decorrentes do diabetes gestacional e pré-gestacional nas mulheres tratadas com os análogos de insulina.

Dentre os desfechos maternos, foram citados parto cesáreo, cesariana não eletiva, parto prematuro, aborto induzido, tempo e modo de parto, hemorragia pós-parto, alteração uterina devido a hemorragia pós-parto, paridade, índice de massa corporal, necessidade de transfusão sanguínea, grau 3 ou 4 de rasgos perineais, hipoglicemia, episódios graves de

hipoglicemia, episódios de cetoacidose, distúrbios hipertensivos, incidência pré-eclâmpsia, incidência de natimorto / perda fetal, aumento de peso durante a gravidez, necessidade de insulina, glicemia de jejum, glicose plasmática pós-prandial, glicose média, HbA1c, idade gestacional no parto e eventos adversos.

Em relação aos desfechos neonatais, foram citados macrossomia neonatal, comprimento ao nascer, peso ao nascer, posicionamento percentual, índice ponderal, sofrimento respiratório score de Apgar, glicose plasmática em jejum, glicose plasmática pós-prandial e HbA1c, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, malformações congênitas, distúrbios respiratórios, trauma obstétrico, necessidade de UTI neonatal, tempo de internação na UTI neonatal, natimorto, mortalidade neonatal, mortalidade perinatal, feto pequeno/grande para a idade gestacional, prematuridade, taxa de PI 490 pertencil, distorcia de ombro, fratura da clavícula, icterícia, circunferência crânio-torácica e síndrome do desconforto.

A idade gestacional no parto foi significativamente menor no grupo NPH do que no grupo tratado com insulina detemir. Não houve diferenças significativas com relação a esta variável no tratamento com insulina Regular (IR), aspart ou lispro, nem nos grupos tratados com glibenclamida e insulina detemir.

Não houve diferenças no ganho de peso materno entre os grupos NPH e insulina detemir nem nos grupos insulina regular (IR), aspart ou lispro nem nos grupos NPL e NPH entre mulheres com DMG ou DM1. O ganho de peso materno durante a gestação foi significativamente maior entre as mulheres do grupo glibenclamida em comparação com as do grupo de insulina detemir.

O índice ponderal excessivo foi significativamente menor em neonatos do grupo NPL do que do grupo NPH em mulheres com DMG. O peso alto ao nascer foi menor no grupo tratado com insulina detemir do que no grupo glibenclamida.

Quanto ao crescimento fetal, diferenças não foram observadas em termos de índice ponderal acima do percentil 90, macrossomia, LGA, nem no crescimento da massa corporal gorda nos grupos CSII e MDI.

A glicose plasmática em jejum e a glicose plasmática pós-prandial maternas foram similares nos grupos BIAsp 30 e BHI30; a glicemia em jejum das gestantes com DMG e DM1 foi significativamente menor no grupo NPL do que no grupo NPH ao final da gestação; glicemia em jejum neonatal foi menor no grupo NPL quando comparado ao grupo NPH. O tratamento com insulina detemir resultou em glicose plasmática em jejum significativamente menor que o tratamento com NPH em pacientes com DM1. Os níveis de glicose capilar dos grupos tratados com NPL e NPH não atingiram níveis significativos. Não houve diferença significativa entre os grupos NPH e insulina detemir em relação à glicose média, glicose em jejum e glicose média pós-prandial.

O tempo para atingir controle glicêmico foi semelhante nos grupos NPH e insulina detemir. Aqueles que receberam BHI 30 necessitaram de uma dose mais alta de insulina que os tratados com BIAsp 30 para alcançar um grau semelhante de controle glicêmico.

Os grupos de pacientes tratados com NPL e NPH relataram apenas leve e / ou moderado episódios de hipoglicemia, sem episódios severos e graves. Houve mais eventos hipoglicêmicos por paciente no grupo NPH do que no grupo insulina detemir. Episódios hipoglicêmicos neonatais foram significativamente menores no grupo NPL do que no grupo NPH, em mulheres com DMG. As taxas de hipoglicemia foram semelhantes entre os grupos tratados com BHI 30 e BIAsp 30. O tratamento com insulina detemir resultou em níveis equivalentes de incidência de hipoglicemia comparado com o tratamento com NPH em mulheres com DM1. Não foram observadas diferenças significativas no controle metabólico, em qualquer resultado materno e neonatal, nem no crescimento da massa corporal de gordura fetal para os grupos MDI e CSII. Episódios de hipoglicemia foram relatados no grupo

glibenclamida quando comparado ao grupo. Não houve diferenças nas frequências de hipoglicemia neonatal entre os grupos Insulina regular (IR), aspart ou lispro.

Em relação a HbA1c materna não houve diferença significativas entre os grupos NPL e NPH entre as gestantes com DMG ou DM1, nem entre os grupos Insulina regular (IR), aspart ou lispro nem entre os grupos Idet e NPH. No início da gravidez, a HbA1c tendeu a ser menor no CSII do que no grupo MDI, ao longo dos trimestres houve redução na HbA1c até o final da gravidez no grupo MDI. Comparado ao grupo IDet, a média do número de eventos sintomáticos e bioquímicos por paciente foi maior no grupo NPH. O tratamento com IDet resultou em níveis equivalentes de HbA1c comparado com NPH em mulheres com DM1.

O resultado materno foi semelhante entre os grupos tratados com insulina lispro protamina e NPH em termos de modo e tempo de parto. As taxas de cesárea foram menores no grupo NPL do que no grupo NPH em mulheres com DMG ou DM1. A frequência de cesárea de emergência (cesariana após o trabalho de parto) não foi significativamente diferente entre os grupos insulina regular (IR), aspart ou lispro. Não houve diferenças significativas nas características maternas de paridade entre os grupos insulina regular (IR), aspart ou lispro.

A taxa de macrossomia foi maior no grupo tratado com NPL do que no tratado com NPH em mulheres com DMG. A macrossomia neonatal não foi estatisticamente significativa nos grupos BIAsp 30 e BHI30. Não houve diferenças nas frequências de macrossomia entre os grupos insulina regular (IR), aspart ou lispro nem entre os grupos insulina determir e glibenclamida.

No grupo insulina determir, de 128 nascidos vivos houve 11 perdas fetais precoces, 2 óbitos perinatais e 8 crianças tiveram uma malformação e no grupo NPH de 136 nascidos vivos, ocorreram 9 perdas fetais precoces, 1 óbito perinatal e 8 crianças tiveram uma malformação. Não houve diferenças nos resultados perinatais nos grupos NPH e insulina

detemir em mulheres com DM2 ou DMG. Não houve perdas fetais nos grupos BIAsp 30 e BHI30. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os tratamentos de NPH e Idet.

A taxa de prematuridade do grupo NPL foi menor do que do grupo NPH. A duração da gestação foi menor no grupo NPH do que no grupo NPL em mulheres com DMG. Não houve diferenças na razão entre circunferência crânio-torácico entre os grupos Insulina Regular (IR), aspart ou lispro. Não houve diferença significativa no Apgar de 1 minuto e na duração da internação na UTI neonatal entre os grupos Insulina Regular(IR), aspart ou lispro.

O BIAsp 30 foi superior ao BHI 30, produzindo resultados fetais comparáveis quando administrado durante a gravidez.

A necessidade de insulina foi significativamente menor no Grupo BIAsp 30 do que no Grupo BHI30; com base nas doses finais, o BIAsp 30 pode oferecer um maior potencial de tratamento para mulheres grávidas. A necessidade de insulina foi maior no grupo tratado com NPH. O grupo MDI precisou de doses diárias mais altas de insulina para alcançar resultados comparáveis ao grupo CSII.

Não houve diferença de desfechos fetais entre os grupos NPH e NPL. Não foram observadas diferenças significativas no peso ao nascer entre os grupos BHI30 e BIAsp 30. As características maternas como gravidez, puerpério e perfis perinatais de eventos adversos, inclusive pré-eclampsia foram semelhantes nos grupos NPH e insulina detemir. Nenhum evento adverso foi relatado entre os grupos tratados com BHI30 ou BIAsp 30. Não houve diferença significativa entre os grupos NPH e insulina detemir no desfecho primário quando uma análise de intenção de tratar foi realizada ou quando os pacientes com DM2 foram excluídos. O grupo IDet teve mais reações alérgicas do que o grupo NPH.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão (n = 8).

AUTORES E ANO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	NUMERO AMOSTRAL	IDADE DOS PACIENTES	GRUPO DE ESTUDO (INTERVENÇÕES)	DURAÇÃO DA INTERVENÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS
Balaji V. et al. 2012	India	Estudo randomizado paralelo	323 (DMG): 163 (BIAsp 30) (Group A) e 160 (BHI30) (Group B)	Maior ou igual a 20 anos e menor ou igual a 30 anos	Asparte pré-misturado de insulina 30 (BIAsp 30) vs mistura prévia de insulina humana 30 (BHI 30)	abril de 2008 a setembro de 2009	Desfechos neonatais: macrosomia neonatal; comprimento, peso, índice ponderal, sofrimento respiratório escore de Apgar, Incidência de natimorto / perda fetal. Desfecho materno: Parto cesáreo, Parto prematuro, Incidência pré-eclâmpsia, obtenção das metas glicose plasmática em jejum e glicose plasmática pós-prandial e HbA1c.	Glicose plasmática em jejum e controle glicêmico pós-prandial antes do início do trabalho de parto: grupos BIAsp 30 e BHI30 alcançaram graus similares. A frequência de macrosomia neonatal nos grupos não foi estatisticamente significativa. Dose de insulina necessária na última consulta: BIAsp 30<BHI30. BIAsp 30 foi não inferior ao BHI 30, produzindo resultados fetais semelhantes quando administrado durante a gravidez. Com base nas doses finais, o BIAsp 30 pode oferecer um maior potencial de tratamento para mulheres grávidas.
Antonietta C. Et al., 2013	Roma	estudo observacional retrospectivo multicêntrico de uma coorte	64(DMG) e 25(DM2): 53(LISPRO PROTAMINA) 36 NPH.	DM2: Grupo lispro protamina 36,0 + ou menos 4,3 e grupo NPH 33,4 + ou menos 5,3. DMG: Grupo lispro protamina 34,5 + ou menos 6,0 e grupo NPH 34,9 + ou menos 4,3.	Insulina lispro protamina (NPL) vs Insulina humana recombinante (NPH)	2008 a 2010	Desfechos maternos: tempo e o modo de parto, distúrbios hipertensivos, controle glicêmico (glicemia capilar em jejum, FCBG e HbA1c), episódios de hipoglicemia, aumento de peso e necessidade de insulina. Desfechos neonatais: comprimento e peso ao nascimento, escore de APGAR aos 5 minutos, malformações congênitas, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, outras morbidades neonatais (como trauma obstétrico, distúrbios respiratórios e necessidade de UTI neonatal, natimortos, e mortalidade neonatal.	Duração do DM2: sem diferença entre os grupos. Tempo de diagnosticado do DMG: semelhante entre os grupos NPL e NPH. Resultados maternos e neonatais: foram semelhantes entre as duas abordagens terapêuticas; no entanto, a necessidade de insulina foi maior no grupo NPH. Índice ponderal excessivo: neonatos do grupo NPL< neonatos do grupo NPH. Taxa de hipertensão: maior em todos os grupos tratados com NPH, mas foi semelhante quando os pacientes com DM2 foram separados daqueles com DMG. Níveis de glicose capilar: os grupos tratados com NPL e NPH não atingiram níveis significativos. Não houve natimortos ou morte neonatal nem complicações neonatais que necessitassem de cuidados intensivos.

Hod M et al., 2013	Israel, Dinamarca, Reino Unido, Espanha e Estados Unidos	estudo randomizado controlado	310(DM1):152(I Det), 158(NPH)	Mulheres ≥18 anos de idade	Insulina detemir (Idet) vs Insulina humana recombinante (NPH)	2007 a 2010	Desfechos: hemoglobina glicada HbA1c, idade gestacional no parto, pequeno / grande para idade gestacional, peso ao nascer, macrossomia, nascidos vivos, morte fetal precoce, mortalidade perinatal, mortalidade neonatal e abortos induzidos, hipoglicemia neonatal, malformações congênitas, parto prematuro, pré-eclâmpsia e eventos adversos.	Grupo IDet: 128 nascidos vivos, 11 perdas fetais precoces, 2 óbitos perinatais, 8 crianças tiveram uma malformação. Grupo NPH: 136 nascidos vivos, 9 perdas fetais precoces, 1 óbito perinatal, 8 crianças tiveram uma malformação. Idade gestacional no parto: NPH<IDet. Dezesesseis crianças tiveram uma malformação. Incidência de eventos adversos: semelhante entre os tratamentos. Gravidez, puerpério e perfis perinatais de eventos adversos, como pré-eclâmpsia: semelhantes entre os tratamentos. Glicose plasmática em jejum: IDet<NPH. HbA1c e incidência de hipoglicemia: níveis equivalentes entre os grupos.
Dalfra et al., 2015	Itália	Estudo retrospectivo observacional multicentrico	119 (DM1), 814 (DMG)	Grupo NPH 34.1 + ou menos 4.5. Grupo NPL 34.6 + ou menos 5,1 anos.	Insulina lispro protamina (NPL) vs Insulina humana recombinante (NPH)	janeiro de 2007 e dezembro 2012	Desfechos maternos: glicemia de jejum, HbA1c, ganho de peso durante a gravidez, episódios de hipoglicemia, episódios de cetoacidose, IMC pré-gestacional, duração da diabetes, gravidez planejada, cesariana, parto prematuro, necessidades de insulina. Desfechos neonatais: peso ao nascer, índice ponderal, malformações congênitas, hipoglicemia neonatal, macrossomia, natimortalidade e complicações perinatais.	DM1: glicemia de jejum: NPL<NPH ao final da gestação; HbA1c: não houve diferença; taxas de cesárea e prematuridade: NPL<NPH; desfechos fetais: não houve diferença; DMG: glicemia em jejum :NPL<NPH; duração da gestação: NPH < NPL; taxa de cesariana e parto prematuro: NPL<NPH; Resultados fetais: semelhantes entre os grupos NPL e NPH, com excessão de índice ponderal excessivo ou episódios hipoglicêmicos neonatais: neonatos do grupo NPL< neonatos do grupo NPH; e da taxa de macrossomia: NPH<NPL. Ganho de peso durante a gravidez: semelhante nos dois grupos de tratamento. Taxas de hipoglicemia severa e episódios de cetoacidose e necessidade de insulina até o final da gravidez: semelhantes entre os grupos.

Giorgio M. et al. 2015	Italy	Estudo retrospectivo	53(DM1): 35(CSII) e 18(MDI-detemir)	Grupo MDI-detemir 31,4 + ou menos 5,9. Grupo CSII 33,6 + ou menos 6,6.	Infusão contínua de insulina subcutânea (CSII) vs Múltiplas injeções diárias (MDI-detemir).	2009 a 2012	Desfechos maternos: episódios de hipoglicemia, taxa de pré-eclâmpsia e taxa de cesariana não eletiva (CS), idade gestacional ao nascer. Desfechos fetais: taxa de prematuridade (antes de 37 semanas), peso ao nascer, índice ponderal, macrossomia, taxa de hipoglicemia neonatal e malformações congênitas, necessidade de cuidados intensivos.	Não foram observadas diferenças significativas no controle metabólico, em qualquer resultado materno e neonatal, nem no crescimento da massa corporal de gordura fetal em nenhum dos grupos. Embora no início da gravidez, a HbA1c tendeu a ser menor no grupo CSII do que no grupo MDI, ao longo dos trimestres houve redução na HbA1c até o final da gravidez no grupo MDI. O grupo MDI precisou de doses diárias mais altas de insulina para alcançar resultados semelhantes ao grupo CSII.
Herrera K. et al., 2015	Estados Unidos	Estudo randomizado controlado	87(DMG e DM2):45 (NPH), 42 (IDet).	Acima de 18 anos	Insulina humana recombinante (NPH) vs Insulina detemir (Idet)	março de 2013 a janeiro de 2015	Desfechos maternos: Glicose média, glicose em jejum, glicose média pós-prandial, tempo para alcançar controle glicêmico, proporção de pacientes com controle glicêmico geral e em idade gestacional específica, ganho de peso materno, número de eventos hipoglicêmicos e reações alérgicas (dano não intencional). Desfechos perinatais / neonatais: peso ao nascer, escore de Apgar de 5 min., admissão UTI neonatal, hipoglicemia neonatal.	As características maternas foram semelhantes nos dois grupos. Glicose média, glicose em jejum e glicose média pós prandial e tempo para atingir controle glicêmico: não houve diferenças significativas entre os grupos NPH e Idet. Não houve diferença significativa no desfecho primário quando uma análise de intenção de tratar foi realizada ou quando os pacientes com DM2 foram excluídos. Resultados perinatais, admissão a UTI neonatal, ganho de peso materno: não houve diferenças entre os grupos. Eventos hipoglicêmicos maternos: Idet<NPH. Reações alérgicas: NPH<Idet. □

Ronit K. et al., 2016	Israel	coorte retrospectivo	91 (DMG): 62 (glibenclamida) e 29 (IDet)	Grupo detemir 33,8 + ou menos 4,7 anos. Grupo glibenclamida 33,1 + ou menos 4 anos.	Glibenclamida vs Insulina detemir (IDet)	junho de 2012 a junho de 2014	Desfecho materno: controle glicêmico em jejum e pós prandial, ganho de peso durante a gestação, idade gestacional no parto, parto prematuro, modo de parto (vaginal, assistido ou cesariana), deslocamento de placenta, hemorragia pós-parto (HPP), alteração uterina devido a HPP, necessidade de transfusão sanguínea, grau 3 ou 4 de rasgos perineais, hipoglicemia materna ou hipoglicemia grave. Desfechos neonatais: macrossomia, peso ao nascer, distocia do ombro, fratura da clavícula, hipoglicemia, icterícia, natimorto, síndrome do desconforto respiratório, necessidade de UTI neonatal, taquipnéia transitória do recém-nascido.	Não houve diferença significativa nas características maternas entre os grupos. A idade materna, o índice de massa corporal pré-gestacional (IMC) e a taxa de glicemia não foram significativamente diferentes entre os grupos. As taxas de controle glicêmico foram semelhantes. Episódios de hipoglicemia foram relatados apenas no grupo glibenclamida. Percentil de peso ao nascer: IDet < glibenclamida. Ganho de peso materno durante a gestação: IDet < glibenclamida. As taxas de macrossomia e lactentes grandes para a idade gestacional em ambos os grupos foram semelhantes.
You J. et al., 2016	Coreia do Sul	estudo retrospectivo	197 (DMG): 55 (IR) e 142 (aspart ou lispro)	Grupo IR 33,4+ ou menos 3,8. Grupo aspart ou lispro 33,5 + ou menos 3,9 anos.	Insulina regular (IR) vs aspart ou lispro	janeiro 2006 a dezembro 2012	Desfechos maternos: índice de massa corporal, ganho de peso, HbA1c, idade gestacional no parto, taxa de parto prematuro, pré-eclâmpsia e cesárea de emergência. Desfechos neonatais: macrossomia e índice ponderal, circunferência crânio-torácica, admissão UTI neonatal, síndrome do desconforto, tempo de internação na UTI neonatal, hipoglicemia neonatal, icterícia neonatal, escore de Apgar de 1 e 5 min., peso ao nascer e sexo.	Características maternas iniciais (idade, paridade, proporção de gestações múltiplas, índice de massa corporal e ganho de peso) ou HbA1c antes do parto: não houve diferenças significativas entre os grupos. Frequência de cesárea de emergência (cesariana após o trabalho de parto), parto prematuro e pré-eclâmpsia: não foi significativamente diferente entre os grupos. Frequências de macrossomia, índice ponderal, apgar de 1 minuto, hipoglicemia neonatal, icterícia e dificuldade respiratória: não houve diferenças entre os grupos. Admissão à UTI neonatal ou na duração da internação na UTI neonatal e na razão entre circunferência crânio-torácica: não houve diferença entre os grupos.

5 DISCUSSÃO

A presente revisão traçou uma visão geral sobre a segurança dos análogos de insulina na gestação, considerando como fonte de dados os estudos publicados nos últimos 10 anos.

A Idade gestacional no parto foi significativamente maior no grupo de tratado com insulina detemir em comparação com aqueles tratados com NPH (HOD, M. et al., 2013). Entre os 8 estudos incluídos, apenas em 1 deles a idade gestacional obteve uma diferença significativa entre os grupos.

Entre os 8 estudos incluídos, não foi observado aumento significativo de peso nas gestantes tratadas com análogos de insulina. Cabe destacar que apenas em um estudo, em que um grupo de gestantes foi tratado com glibenclamida, foi observado aumento de peso significativo das gestantes. No entanto, neste mesmo estudo, as mulheres tratadas com insulina detemir não ganharam peso significativamente e o peso alto ao nascer foi menor no grupo tratado com insulina detemir do que no grupo glibenclamida (KOREN, Ronit; ASHWAL, Eran; TOLEDANO, Moshe Hod & Yoel, 2016). O ganho de peso excessivo está associado a desfechos obstétricos desfavoráveis. A insulina detemir associa-se menos ao ganho de peso, especialmente no subgrupo de pacientes obesos mórbidos (GF, J. et al., 2005). O mecanismo para este efeito poupador de peso não é totalmente entendido. As várias hipóteses que o sustentam incluem uma taxa reduzida de episódios de hipoglicemia, supressão da produção de glicose hepática e sinalização de saciedade elevada no SNC (JF, Y. et al., 2013). Por outro lado, glibenclamida, como outras sulfoniluréias, está associada com ganho de peso moderado (JR, Petrie; A, Adler; S., Vella).

A taxa de macrossomia foi significativa em apenas 1 dos 8 estudos. O aumento da taxa de macrossomia no grupo NPL pode ser explicado apenas pela longa duração da gravidez, porque a taxa de neonatos com um índice ponderal maior que $2,85 \text{ g/cm}^3$, indicando crescimento dismórfico, foi significativamente menor nesse grupo do que no das gestantes

tratadas com insulina NPH (DALFRA, M. G. et al., 2015). No estudo de Kerksen e cols (2007), 48% dos pacientes com DM1 tiveram macrosomia apesar dos níveis de HbA1c 57% durante a gravidez. Esses pacientes foram monitorados com glicose de monitoramento contínuo e foi descoberto que os níveis médios de glicose pós-prandial durante a gravidez explicaram 40% da variação no peso ao nascer. Provavelmente, a variabilidade glicêmica poderia explicar a alta proporção com macrosomia em mulheres diabéticas (A, Kerksen; HW, De Valk; GH., Visser, 2007).

Com relação à glibenclamida, dados recentes mostram que está associada a aumento do risco de hipoglicemia neonatal, maior ganho de peso materno, maior ganho de peso neonatal e macrosomia, sugerindo que deva ser utilizada com precauções (YF, J. et al., 2015; W, C. C. et al., 2015).

Levando em conta as alterações fisiológicas dos perfis glicêmicos na gravidez (SIEGMUND, T. et al., 2008) e os resultados consolidados (VECIANA, M. de et al., 1995) de que o ajuste dos valores glicêmicos pós-prandiais, em vez de pré-prandiais, melhora os desfechos da gravidez, sabe-se que os análogos da insulina podem produzir melhor controle glicêmico e menor risco de hipoglicemia comparado ao uso de insulina humana (nível de evidência: E) (E. R. et al., 2007).

Comparou-se a eficácia e a tolerabilidade do BIAsp 30 e do BHI 30 como terapia para DMG e não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os dois grupos em termos de controle glicêmico. Contudo, houve diferença significativa nas médias finais das doses totais de insulina, com aqueles que receberam BIAsp 30 necessitando de uma menor dose do que aqueles recebendo BHI 30. Isto sugere que é necessária uma dose mais baixa de BIAsp 30 para atingir um nível comparável de controle glicêmico. Além disso, como os valores médios de glicose plasmática de jejum e glicose plasmática pós-prandial para ambos os grupos permaneceu acima do esperado, o grupo BIAsp 30 pode ter um potencial maior para ser

intitulado de forma mais agressiva, sem aumentar eventos adversos ou hipoglicemia (BALAJI, V. et al., 2012).

A aplicação de controle glicêmico rigoroso durante a gravidez diminui o risco de complicações como morte fetal, lesões ao nascimento, distocia de ombro, anomalias congênitas, bem como outras complicações maternas, como pré-eclâmpsia e ganho de peso na gravidez. Portanto, é imperativo que o tratamento apropriado seja empregado para diminuir os riscos acima (HERRERA, K. M. et al., 2015).

De fato, estudos comparativos recentes examinando os perfis farmacocinético e farmacodinâmico (HOMPESCH, M. et al., 2009) ou a eficácia e segurança de NPL com os outros dois análogos de insulina de ação prolongada (CERIELLO, A. et al. 2012) sugerem que o NPL tem um efeito de controle glicêmico semelhante da glargina e detemir no DM2, fora da gravidez (COLATRELLA, A. et al., 2013).

O controle metabólico entre os grupos de tratados com NPL e NPH foi semelhante e bastante satisfatório, já que os objetivos de glicemia de jejum foram atingidos em cerca de dois terços de cada grupo. Além disso, a redução da glicemia capilar em jejum ao longo da gestação, mesmo que nem sempre significativa, é a expressão do controle metabólico estável em um período de tempo caracterizado por um aumento progressivo da resistência à insulina (CATALANO, P. M. et al.).

A utilização da HbA1c no monitoramento do diabetes é uma opção com mais especificidade em indicar o controle glicêmico de longo prazo, por refletir o controle glicêmico dos últimos 3 a 4 meses, além da vantagem de sua medida não precisar do jejum e a estabilidade da amostra após a coleta ser melhor do que para a glicemia em jejum. A HbA1c tendeu a ser menor no grupo tratado com CSII do que no grupo MDI, confirmando ainda mais a tendência para controle metabólico oferecido pela infusão contínua de insulina (CSII) neste grupo de pacientes. O controle glicêmico de ambos os grupos de pacientes melhorou ao longo

dos trimestres, com uma maior redução na HbA1c até o final da gravidez no grupo MDI (MELLO, G. et al., 2015).

O DMG é um distúrbio metabolicamente heterogêneo; portanto, quando valores elevados de glicose no sangue em jejum são encontrados, o tratamento com uma insulina basal é obrigatório. O NPL pode ser uma opção terapêutica alternativa à insulina NPH (COLATRELLA, A. et al., 2013). Curiosamente, em mulheres com DMG, o uso de NPL resultou em níveis significativamente mais baixos de glicose no jejum no final da gravidez, enfatizando a eficácia da NPL no controle dos níveis de glicose em jejum no DMG, que é frequentemente caracterizado por níveis elevados de glicose em jejum devido ao comprometimento da gliconeogênese hepática induzido pela resistência à insulina (PM, C. et al., 1993)

Ao considerar as estratégias de gerenciamento do DMG, é importante que a terapia proposta não aumente o risco de hipoglicemia, devido ao perigo para a mãe e para o feto (L, J. et al. 1991.). Em todos os 8 artigos foram observados eventos hipoglicêmicos, significativos ou não.

Foi observado que a insulina NPH estava associada a um maior risco de hipoglicemia, como encontrado anteriormente em pacientes não grávidas e no estudo de mulheres grávidas com DM1 (ER, M. et al., 2012). Também foi encontrada uma alta taxa de reações alérgicas em mulheres tratadas com o IDet, forçando-as a mudar para uma medicação alternativa (HERRERA, K. M. et al., 2015).

A manutenção do nível médio de glicose plasmática ~ 105-110 mg/dL é desejável para um bom resultado fetal (O, L. et al., 1989), o que equivale a níveis de glicose plasmática de jejum e glicose plasmática pós-prandial em torno de 90 mg / dL e 120 mg / dL, respectivamente. As taxas de hipoglicemia e PG <80 mg / dL foram semelhantes entre grupos gerindo que BIAsp 30 e BHI 30 são ambos bem tolerados (BALAJI, V. et al., 2012).

Insulina humana solúvel de ação rápida (regular) requer administração 30 a 40 minutos antes da refeição, o que pode aumentar o risco de hipoglicemia para aqueles que não conseguem prever o tempo de refeição, tamanho ou conteúdo de carboidratos. Embora os análogos de insulina de ação ultrarrápida (que possuem dose de horário de refeição mais flexível) apresentem uma alternativa atraente, ambas as opções, infelizmente, requerem múltiplas injeções diárias e insulina basal potencialmente adicional para estabelecer um bom controle glicêmico. Este regime complexo pode ser simplificado usando uma insulina bifásica, como BHI 30 ou BIAsp 30 (BALAJI, V. et al., 2012).

No estudo, a porcentagem de mulheres bem controladas com tratamento com glibenclamida ou insulina detemir foi semelhante. No entanto, pode-se aludir a um aumento significativo nos episódios de hipoglicemia no grupo tratado com glibenclamida. De fato, nenhuma hipoglicemia foi relatada no grupo tratado com insulina detemir (KOREN, Ronit; ASHWAL, Eran; TOLEDANO, Moshe Hod & Yoel., 2016). De acordo com vários relatos em pacientes não grávidas com DM, o tratamento com insulina detemir foi associado a um número reduzido de episódios de hipoglicemia grave em comparação com NPH e insulina glargina (U, P. et al., 2014; J, H. et al., 2013). Além disso, tem um início mais lento e um pico de ação menos pronunciado em comparação com a insulina NPH (L, H. et al., 1999).

A glibenclamida, por outro lado, pode causar hipoglicemia em populações grávidas e não grávidas e é mais propenso a causar hipoglicemia do que outras sulfoniluréias (S, K. et al., 2013). Vários estudos compararam a taxa de episódios de hipoglicemia com glibenclamida versus insulina em mulheres com DMG. Mais episódios de hipoglicemia e hipoglicemia noturna assintomática foram registrados ao usar glibenclamida (O, L. et al., 2000; Y, Y. et al., 2004; GF, J. et al., 2005). Em nenhum desses estudos o detemir foi comparado em relação à glibenclamida (KOREN, Ronit; ASHWAL, Eran; TOLEDANO, Moshe Hod & Yoel, 2016).

A taxa de hipertensão foi maior em todos os grupos tratados com NPH em comparação à Idet, mas foi semelhante quando os pacientes com DM2 foram separados daqueles com DMG (HERRERA, K. M. et al., 2015). A alta prevalência de hipertensão encontrada nos dois tipos de diabetes (DM2 E DMG), não associada a nenhuma das duas insulinas basais utilizadas, foi semelhante à relatada por outros estudos (COLATRELLA, A. et al. 2009; COLATRELLA, A. et al., 2010).

Não foram observadas diferenças significativas de mortes fetais, natimortos ou morte neonatal em nenhum dos 8 artigos analisados. A taxa de prematuridade foi menor no grupo tratado com NPL do que o tratado com NPH. Em contrapartida a duração da gestação foi menor no grupo NPH do que no NPL em mulheres com DMG.

Não houve natimortos ou morte neonatal nem complicações neonatais que necessitassem de cuidados intensivos nos grupos tratados com NPH ou NPL. No geral, os resultados maternos e neonatais de mulheres diabéticas tratadas com NPL por cerca de metade da gravidez não foram diferentes das mulheres tratadas com NPH (COLATRELLA, A. et al., 2013). Foram encontrados desfechos maternos e neonatais semelhantes entre os grupos insulina regular e aspart ou lispro (YOU, J. Y. et al., 2016). Também foi observado que a insulina detemir é tão bem tolerada quanto a NPH no que diz respeito à morbidade e mortalidade perinatal, e nenhum problema específico de segurança foi identificado. Apenas um evento adverso (síndrome do desconforto fetal), no grupo tratado com detemir, foi considerado pelo investigador como possivelmente relacionadas aos análogos (HOD, M. et al., 2014).

Os desfechos maternos (baixa taxa de episódios de hipoglicemia, cesariana não eletiva pré-eclâmpsia) e os desfechos neonatais (baixa taxa de partos pré-termo, macrossomia, recém-nascidos grandes para a idade gestacional, hipoglicemia neonatal) dos grupos tratados

com CSII ou MDI são bastante satisfatórios, especialmente se comparados com os de outros estudos sobre o tema (L, V. et al., 2010; D, B. et al., 2010).

Foi visto que a insulina detemir é segura e eficaz em mulheres grávidas com DMG. Além disso, é superior ao tratamento com glibenclamida em vários aspectos, KOREN, Ronit; ASHWAL, Eran; TOLEDANO, Moshe Hod & Yoel., 2016.

A partir dos dados, foi concluído que a insulina detemir é não inferior à insulina NPH para o tratamento de DMG e DM2 na gravidez. Foi demonstrado isso usando várias análises para validar e corroborar os resultados. Primeiro, usando um modelo de efeitos mistos para analisar o desfecho primário, os pacientes realizaram visitas de acompanhamento em intervalos de tempo variáveis e, portanto, pode-se ter uma predominância da representação de dados de glicose obtidos em intervalos curtos. Em segundo lugar, os dados gerais de glicose não estavam distribuídos normalmente e, portanto, também foram analisados os dados usando estatísticas sem parâmetros. Em terceiro lugar, para eliminar a possível distorção dos dados da inclusão de pacientes com DM2, foi realizada uma análise de sensibilidade apenas dos pacientes com DMG. Finalmente, ao analisar o resultado primário em uma análise adicional de intenção de tratamento, obtiveram-se resultados semelhantes aos da análise por protocolo, fortalecendo ainda mais os resultados. Todas essas análises apoiam a conclusão de que o IDet é não inferior à NPH para o tratamento de gestantes com DMG ou DM2 (COLATRELLA, A. et al., 2013).

Dos 8 artigos, a necessidade de insulina para se obter bom controle glicêmico foi observada em 3 estudos. A necessidade de insulina foi maior no grupo NPH do que no grupo NPL, quer como insulina total diária em ambos os tipos de diabetes ou como análogo de ação rápida apenas em mulheres com DM2. Curiosamente, a necessidade diária total de insulina foi maior tanto no DM2 quanto no DMG tratado com NPH, enquanto uma necessidade maior de

análogo de curta duração foi encontrada apenas em mulheres com DM2 (COLATRELLA, A. et al., 2013).

No início da gravidez, as necessidades de insulina em mulheres tratadas CSII ou MDI eram semelhantes, mas no final da gravidez o grupo MDI precisou de doses diárias mais altas de insulina para atingir o controle glicêmico comparável ao CSII grupo. Teoricamente, as bombas de insulina devem ser, também na gravidez, o padrão ouro da terapia em pacientes com DM1, porque elas imitam mais de perto a liberação fisiológica de insulina pelo pâncreas do que as insulinas de ação prolongada convencionais e permitem um gerenciamento mais flexível da insulina; atualmente, a introdução de detemir para o tratamento do diabetes como insulina basal, levou ao aprimoramento da modalidade de tratamento de MDI (MELLO, G. et al., 2015).

A terapia com bomba é considerada uma ferramenta poderosa para DM1 durante a gravidez, embora ainda não tenha sido demonstrada superioridade em relação a terapia com MDI. No entanto, os estudos comparando a eficácia destas duas modalidades durante a gravidez são limitados e ainda inconclusivos (MELLO, G. et al., 2015).

O detemir é uma forma de ação prolongada de insulina que está sendo cada vez mais usada no tratamento do diabetes devido à atividade “sem pico”. O início da ação é aproximadamente 2 horas e sua duração de ação é variável dependendo da dose (6-24 horas, mais longa se doses mais altas) (DR, Owens; GB., Bolli.,2008). A NPH é uma forma de ação intermediária da insulina, com início de ação semelhante, com pico de 4 a 12 horas e duração de até 18 a 24 horas (HERRERA, K. M. et al., 2015).

A razão para um melhor controle glicêmico por aspart ou lispro foi sugerida como sendo atribuída às suas propriedades farmacocinéticas (K, Gamson; S, Chia; L, Jovanovic., 2004; CP, Durnwald., 2013; A, B. et al., 2001). A insulina regular tem um início de ação lento (30–60 min) e demonstra a concentração máxima aos 90 min. Em comparação, o aspart ou

lispro tem um início de ação de 0 a 20 minutos e demonstra a concentração máxima aos 45 minutos. Como a concentração de glicose no sangue após uma refeição atinge o nível de pico aos 60 minutos, o aspart ou lispro controla os níveis de glicose pós-prandial de forma mais eficaz, imitando a secreção fisiológica normal de insulina. A insulina regular, no entanto, é injetada 20-30 minutos antes de uma refeição devido ao seu pico de concentração tardia (K, Gamson; S, Chia; L, Jovanovic., 2004). Finalmente, o aspart ou lispro diminui o pico de glicose pós-prandial e reduz os episódios de hipoglicemia entre as refeições em gestações com DMG (Durnwald., 2013). Estes resultados são mais convenientes para os pacientes e podem oferecer melhor qualidade de vida durante o GDM e gravidezes com DM (A, B. et al., 2001).

O benefício do uso de insulina é referente a incapacidade de atravessar a circulação fetal e capacidade de adaptação ao cronograma e às atividades diárias do paciente. As desvantagens da insulina incluem a dificuldade da auto-administração de injeções subcutâneas, possível alergia, risco de hipoglicemia e custo. No entanto, apesar de seu uso a longo prazo em campos obstétricos e não obstétricos, resta saber qual é a melhor insulina para gestão (J, P. et al., 2005).

Os benefícios do detemir incluem a falta de um pico de ação da droga e o fornecimento de um nível basal de insulina que pode levar a menos dosagem durante o dia e menos hipoglicemia. As desvantagens da detemir incluem o fato de ser uma droga mais nova, que pode aumentar os custos, e que a farmacocinética pode mudar na gravidez, levando a uma dosagem de mais de uma vez ao dia (J, P. et al., 2005).

As vantagens de NPH se referem ao fato de que esse tem sido estudado e usado por vários anos, e seu perfil farmacocinético é estável em pacientes grávidas e não grávidas. Contudo, O pico de atividade da NHP pode causar mais eventos hipoglicêmicos não provocados (J, P. et al., 2005).

Mais estudos sobre o BIAsp 30 na gravidez podem ser benéficos para determinar se a proporção de mulheres que atingem metas de FPG e PPG pode ser melhorada (BALAJI, V. et al., 2012).

O estudo multicêntrico retrospectivo demonstra que o resultado da gravidez em mulheres com DM2 e DMG tratados com insulina lispro protamina foi semelhante às daquelas tratadas com insulina NPH, exceto por uma menor necessidade de insulina (COLATRELLA, A. et al., 2013)

O estudo randomizado controlado mostrou que a insulina detemir é bem tolerado sem quaisquer preocupações específicas de segurança em mulheres grávidas com diabetes tipo 1 (HOD, M. et al., 2013).

A associação de NPL com análogos de ação rápida na gravidez é segura em termos de desfechos maternos e fetais (HOD, M. et al., 2013).

O estudo mostrou um grande número de pacientes do DM1 e DMG, que usam o NPL em conjunção com análogos de ação rápida na gravidez. Observou-se seguro em termos de resultados maternos e fetais, eficazes na obtenção de controle metabólico e redução de episódios hipoglicêmicos graves (DALFRA, M. G. et al., 2015).

A infusão contínua de insulina oferece controle glicêmico mais preciso do que a administração de insulina através de injeções múltiplas, mas a evidência da prática clínica leva a concluir que a terapia com MDI-detemir é uma alternativa segura e eficaz, com uma boa relação benefício-custo em comparação com as bombas de insulina (MELLO, G. et al., 2015).

O estudo apoia o uso de insulina detemir para o tratamento de mulheres gestante com DMG ou DM2. Em última análise, a escolha da terapia médica e, especificamente, a escolha da insulina, deve ser o resultado de uma discussão entre paciente e prestadores de cuidados,

levando em consideração o perfil glicêmico do paciente, estilo de vida e cobertura de seguro (HERRERA, K. M. et al., 2015).

Apesar das limitações, o estudo reforça a evidência de que o grupo aspart ou lispro pode alcançar comparáveis desfechos materno e neonatal em relação a insulina regular em mulheres com DMG. Considerando a conveniência do paciente, a aspart ou lispro pode ser a opção preferida em mulheres com DMG que necessitam de insulina (YOU, J. Y. et al., 2016).

6 CONCLUSÃO

Foram observados, em todos os 8 estudos incluídos na presente revisão, eventos hipoglicêmicos, significativos ou não. Contudo, a insulina NPH causou mais eventos hipoglicêmicos do que os demais análogos de insulina analisados. Episódios hipoglicêmicos neonatais foram significativamente menores no grupo NPL do que no grupo NPH, em mulheres com DMG.

O grupo tratado com NPL apresentou uma taxa de macrossomia maior do que no grupo tratado com NPH em mulheres com DMG. Apenas nesse estudo a taxa de macrossomia mostrou-se significativa.

O peso ao nascer foi menor no grupo tratado com insulina detemir do que no grupo tratado com glibenclamida. Apenas nesse estudo foi observada diferença significativa de peso ao nascer entre os grupos.

O índice ponderal neonatal excessivo foi significativamente maior no grupo NPH do que no grupo NPL.

Houve menor taxa de neonatos com crescimento desproporcional no grupo de mulheres com DMG tratado com NPL do que no grupo tratado com NPH.

As taxas de cesárea foram menores no grupo NPL do que no grupo NPH em mulheres com DMG ou DM1. Apenas nesse estudo as taxas de cesárea foram significativas.

As taxas de icterícia não foram significativas.

As taxas de desconforto respiratório não foram significativas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Resultados obtidos indicam a importância de uma atenção especial dos multiprofissionais da saúde envolvidos no tratamento de mulheres com diabetes pré-gestacional ou DMG, para melhor identificar um controle glicêmico deficiente e informar as pacientes sobre o uso correto da insulina, assim como a importância do monitoramento frequente da glicemia e dos riscos de desenvolvimento de complicações.

Mais estudos clínicos devem ser conduzidos com o intuito de observar a segurança dos análogos da insulina na gestação a fim de que complicações maternas e neonatais sejam evitadas ou minimizadas.

REFERÊNCIAS

- A, B. et al. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. **Qjm**, n. 94, p. 255–260, 2001.
- A, F. et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the american diabetes association thresholds, but below the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. **Diabetologia**, n. 50, p. 298–306, 2007.
- ALBRECHT S. et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S. **Diabetes Care**. 2010.
- A, L. et al. Can plasma glucose and hba1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels?. **Diabetes Res Clin Pract**, n.77, p.465–470, 2007.
- ALFADHLI,E. Gestational diabetes mellitus. **Saudi Med J**, 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 31, n. 1, p. 55-60, 2008.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **How to treat gestational diabetes**. 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/how-to-treat-gestational.html>>. Acesso em: 03 abr. 2018.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes–2015 abridged for primary care providers. **Clin Diabetes**, v. 33, n. 2, p. 97-111, 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. What is gestional diabetes?. **diabetes.org**. 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/what-is-gestational-diabetes.html>> . Acesso em: 03 abr. 2018.
- A, Kerssen; HW, De Valk; GH., Visser. Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational- age infants in women with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, n.30, p. 1069–1074, 2007.
- BALAJI, V. et al. Premixed insulin aspart 30 (biasp 30) versus premixed human insulin 30 (bhi 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study. **Diabetes care and research institute**, Chennai, v. 28, n. 7, p. 529–532, 2012.
- CATALANO, P. M. et al. Gestational diabetes and insulin resistance: role in shortand long-term implications for mother and fetus. **Journal of Nutrition**, v. 133, n. 5, p. 1674S-1683S, 2003.
- CERIELLO, A. et al. Insulin lispro protamine suspension in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of published data. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 13, n. 2, p. 255–281, 2012.

COLATRELLA, A. et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension with nph insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes. **International journal of endocrinology**, Roma, v. 2013, p. 1-8, 2013.

COLATRELLA, A. et al. Hypertensive disorders in normal/over-weight and obese type 2 diabetic pregnant women. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 117, n. 8, p. 373-377, 2009.

COLATRELLA, A. et al. Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook.. BestPractice & Research. **Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.24, n. 4, p. 635-651, 2010.

CP, Durnwald. Insulin analogues in the treatment of gestational diabetes mellitus. **Clin obstet gynecol**, n. 56, p. 816–826, 2013.

DALFRA, M. G. et al. Diabetic pregnancy outcomes in mothers treated with basal insulin lispro protamine suspension or nph insulin: a multicenter retrospective italian study. **J matern fetal neonatal med**, p.1-5, 2015.

D, B. et al. The igcsiip (italiano group for continuous subcutaneous insulin infusion in pregnancy) type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (csii) or with insuline glargine and multiple daily injections of rapid acting insulin analogues (glargine-mdi). **Diabet Metab**, v. 37 p.426–431, 2010.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Uso da insulina no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2014.

DM, JENSEN; P, DAMM; AL., MOELSTED-PEDERSEN L ET. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study.. **Diabetes care** , n. 27, p. 2819–2823, 2004.

DR, Owens; GB., Bolli. Beyond the era of nph insulin long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. **Diabetes Technol Ther**, n. 10, p.333-349, 2008.

ER, M. et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with nph insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, n. 35, p. 7, 2012.

ER, M. et al. Detemir in pregnancy study group. maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with nph insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 35, n. 10, p. 2012-2017, 2012.

FARRELL, T.; NEALE, L.; CUNDY, T. congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. **Diabetic medicine**, auckland, v. 19, p. 322-326, 2002.

F, Galerneau; SE., Inzucchi. Diabetes mellitus in pregnancy. **Obstet gynecol clin north am**. n. 31, p. 907-933, 2004.

GF, J. et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. **Am j obstet gynecol**, n. 193, p. 118–124, 2005.

HERRERA, K. M. et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus nph for the treatment of pregnant women with diabetes. **Am j obstet gynecol**, p. 213, 2015.

HOMPESCH, M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro protamine suspension compared with insulin glargine and insulin detemir in type 2 diabetes. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. 11, p. 2679–2687, 2009.

HOD, M. et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine hagedorn in type 1 diabetes. **J matern fetal neonatal med**, v.27, n. 1, p. 7–13, 2013.

IM, EVERS; HW, DE VALK; GH., VISSER. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the netherlands. . **Bmj**, n. 328, p. 915, 2004.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PENEL, METZGER B. et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes atlas**. Disponível em: <www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 03 abr. 2018.

JEP, OLIVEIRA; VENCIO S. (ORG.). Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2013-2014.. **ac farmacêutica**, São Paulo,. 2014. Disponível em: <<www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2014-05/diretrizes-sbd-2014.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2018.

JF, Y. et al. Initiation of once daily insulin detemir is not associated with weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus: results from an observational study. **Diabetol metab syndr**, n. 5, p. 56, 2013.

J, H. et al. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a finnish register linkage study. **Pharmacoepidemiol drug saf**, n. 22, p. 1326–1335, 2013.

JOVANOVIC L., PETTITT D. Gestational diabetes mellitus. **JAMA**, 2001.

J, P. et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. **Diabetes care**, n. 28, p. 1107-1112, 2005.

JR, Petrie; A, Adler; S., Vella. What to add in with metformin in type 2 diabetes?. **Qjm**, n. 104, p. 185–192, 2011.

LAMBERT,K., HOLT, R. The use of insulin analogues in pregnancy. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Southampton, UK. 2013.

LAWRENCE J. et al. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women. **Diabetes Care**, 2008.

L, H. et al. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue nn304. **Diabet med**, v. 16, p. 332–338, 1999.

L, J. et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the diabetes in early pregnancy study. The national institute of child health and human development–diabetes in early pregnancy study. **Am j obstet gynecol**, n. 164, p.103–111, 1991.

LP, L. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: an overview. **Gestational diabetes during and after pregnancy**, London, p. 17-34, 2010.

L, V. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. **Gynecol Endocrinol**, n. 26, p. 193–196, 2010.

MATHIESEN, E. R. et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. **Diabetes Care**, v. 30, n.4, p. 771–776, 2007.

MELLO, G. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (csii) versus multiple daily injections (mdi) of rapid-acting insulin analogues and detemir in type 1 diabetic (t1d) pregnant women. **J matern fetal neonatal med**, Florence, v. 28, n. 3, p. 276–280, 2015.

NEGRATO, C. A. et al. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. **arq bras endocrinol metab.**, v. 56, n. 7, p. 405-414, 2012.

OLIVEIRA JEP, VENCIO S (Org.). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014. São Paulo. **AC Farmacêutica**, .2014. Disponível em: Acesso em: 20 ago. 2014.

O, L. et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. **N engl j med**, n.343, p. 1134–1138, 2000.

O, L. et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age?. **Am Jobstet Gynecol**, n. 161, 646–653, 1989.

PM, C. et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. **Am j physiol**, n. 264, p. 60–67, 1993.

RAO P. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. **J Endocrinol Metab**, 2015.

SACKS D. et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. **Diabetes Care**, 2012.

SIEGMUND, T. et al. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the cgms in healthy pregnant women and determination of cut-off values,. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 139, n. 1, p. 46–52, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. 2017. Disponível em: <www.diabetes.org.br>; Acesso em: 3 abril. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Insulina**. 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/insulina>>. Acesso em: 03 abr. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tratamento do diabetes gestacional e da gestante com diabetes**. 2015. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/59-tratamento-do-diabetes-gestacional-e-da-gestante-com-diabetes>>. Acesso em: 03 abr. 2018.

SKYLER J. et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**, 2017.

S, K. et al. Hypoglycemia: the neglected complication. **Indian j endocrinol metab**, n.17, p. 819–834, 2013.

U, P. et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (hypoana trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. **Lancet Diabetes Endocrinol**, n. 2, p. 553–561, 2014.

VECIANA, M. de et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 19, p. 1237–1241, 1995.

WHO EXPERT COMMITTEE ON DIABETES MELLITUS. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy**. Disponível em: <apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/who_nmh_mnd_13.2_eng.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy**. Geneva; 2013.

K, Gamson; S, Chia; L, Jovanovic. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. **J matern fetal neonatal med**, n.15, p. 26–34, 2004.

K, J. et al. Gestational diabetes mellitus outcome in 394 patients. **j obstet gynaecol can**, v. 28, n. 2, p. 122-127, 2006.

KOREN, Ronit; ASHWAL, Eran; TOLEDANO, Moshe Hod & Yoel. Insulin detemir versus glyburide in women with gestational diabetes mellitus. **Gynecological endocrinology**, p. 1-4, 2016.

YOU, J. Y. et al. Pregnancy and neonatal outcomes in gestational diabetes treated with regular insulin or fast-acting insulin analogues. **Gynecol obstet invest**, Seoul, n. 81, p. 232–237, 2016.

Y, Y. et al. Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. **Obstet gynecol**, n. 104, p. 88–93, 2004.