

# Hipoglicemiantes orais no tratamento de diabetes gestacional: análise metodológica da literatura

## Oral hypoglycemic agents in the treatment of gestational diabetes: methodological analysis of literature

THAÍS DE CARVALHO PONTES<sup>1</sup>  
GEÍSA PEREIRA RUFINO<sup>1</sup>  
YURI WANDERLEY CAVALCANTI<sup>2</sup>  
LEOPOLDINA DE FÁTIMA DANTAS DE ALMEIDA<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão crítica da literatura disponível sobre o uso de hipoglicemiantes orais para o tratamento da Diabetes Mellito Gestacional (DMG). **Material e Métodos:** Realizou-se a pesquisa bibliográfica pela consulta do descritor "Diabetes Gestacional AND Tratamento", durante o primeiro semestre de 2010 (meses janeiro a junho 2010), nas bases eletrônicas de informação em saúde: Scielo (www.scielo.org) e PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Foram selecionados ensaios clínicos controlados, publicados nos últimos 10 anos, publicados em qualquer idioma, sobre o uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina no tratamento da DMG. Os dados coletados foram: tamanho da amostra; hipoglicemiante utilizado; país de realização da pesquisa; prováveis riscos; vantagens e desvantagens do uso de hipoglicemiantes orais. Buscou-se reunir informações sobre a segurança, riscos e opções do tratamento de DMG com hipoglicemiantes orais. Os dados foram analisados descritivamente. **Resultados:** Foram incluídos 23 estudos, dos quais 16 comprovaram eficácia e segurança no uso de hipoglicemiantes orais, semelhante à insulina. Os riscos prováveis são controversos e os principais medicamentos indicados são gliburida e metformina. **Conclusão:** Os hipoglicemiantes orais têm potencial para substituir a terapia com insulina no tratamento da diabetes gestacional. Entre os medicamentos disponíveis, destaca-se a gliburida e a metformina como melhores opções de tratamento.

### DESCRIPTORIOS

Diabetes Gestacional. Hiperglicemia. Insulina. Metformina. Glibenclamida.

### SUMMARY

**Objective:** To conduct a critical review of available literature on the use of oral hypoglycemic agents for the treatment of Gestational Diabetes Mellitus (GDM). **Material and Methods:** The literature search by consulting the descriptor "Gestational Diabetes AND Treatment", was conducted during the first half of 2010 (months from January to June, 2010), on the electronic databases of information in health: Scielo (www.scielo.org) and PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Were selected Controlled Clinical Trials on the oral hypoglycemic agents and/or insulin treatment of GDM, published over the past ten years in any language. Data collected were: sample size, hypoglycemic agent; country of the study, probable risks, advantages and disadvantages of oral hypoglycemic agents. Information about safety, risks and treatment options of GDM with oral hypoglycemic agents were also collected. Data were analyzed descriptively. **Results:** The available literature included 23 studies, from which 16 works have proved efficacy and safety in the use of oral hypoglycemic agents, similar to insulin. The probable risks are controversial and the main given drugs are glyburide and metformin. **Conclusion:** The oral hypoglycemic agents have potential to replace the insulin therapy in the treatment of Gestational Diabetes. Among the available drugs, glyburide and metformin are highlighted as the best treatment options.

### DESCRIPTORS

Gestational Diabetes. Hyperglycemia. Insulin. Metformin. Glyburide.

- 1 Aluna de Graduação em Medicina. Curso de Graduação em Medicina. Universidade Federal da Paraíba.
- 2 Aluno de Graduação em Odontologia. Bolsista de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq/UFPB). Curso de Graduação em Odontologia. Universidade Federal da Paraíba.
- 3 Cirurgiã-Dentista. Aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Odontologia Preventiva Infantil). Mestrado em Odontologia. Universidade Federal da Paraíba.

O Diabetes Melito Gestacional (DMG) é definido como uma alteração metabólica representada pela intolerância à glicose em graus variáveis, com início (ou primeiro diagnóstico) durante o segundo ou terceiro trimestres da gestação. A reclassificação, entretanto, pode ser feita após o parto, utilizando critérios padronizados para a população não-gestante (MAGANHA *et al.*, 2003). Estima-se que a incidência de DMG em mulheres com mais de 20 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil é de 7,6% (SILVA *et al.*, 2007).

O tratamento do DMG visa o adequado controle glicêmico, sendo indicada a insulino-terapia diante da falha do controle glicêmico pela dieta, associada ou não a exercícios físicos (SILVA *et al.*, 2007). Conforme demonstrado por SILVA *et al.*, (2007), 15 a 60% das gestantes com DMG necessitam de tratamento com insulina. Apesar de representar uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, a administração de insulina é cara e inconveniente, necessitando de habilidade para manuseio (SILVA *et al.*, 2007).

Além do custo elevado da terapia com insulina, verifica-se a alta complexidade em relação ao seu uso e a rejeição das pacientes ao tratamento. Dessa forma, o uso de hipoglicemiantes orais tem sido recomendado como uma opção mais barata, simples e de fácil aceitação para o tratamento do DMG (SILVA *et al.*, 2005). No entanto, a segurança, os riscos e as possíveis opções de tratamento não são completamente conhecidos, acarretando dúvidas para a indicação dessa terapêutica.

A prática baseada em evidências trata-se do uso consciente, explícito e criterioso da melhor e mais atual evidência de pesquisa na tomada de decisões clínicas sobre o cuidado de pacientes (SACKET *et al.*, 2000). Partindo desse pressuposto, verifica-se a necessidade de sistematização de estudos controlados com o objetivo de reunir evidências científicas que suportem, ou refutem, o uso de hipoglicemiantes orais para o tratamento de diabetes gestacional.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão crítica da literatura disponível sobre o uso de hipoglicemiantes orais para o tratamento da DMG. Para tanto, buscou-se sistematizar artigos (ensaios clínicos) sobre a terapêutica de DMG, avaliando: a segurança do emprego de hipoglicemiantes orais no tratamento dessa patologia; os possíveis riscos; e outras opções terapêuticas para DMG.

## MATERIAL E MÉTODOS

Utilizou-se uma abordagem indutiva com procedimento comparativo e técnica de documentação direta por pesquisa bibliográfica (LAKATOS, MARCONI, 2009).

Realizou-se a pesquisa bibliográfica pela consulta do descritor (em português e inglês): “*Diabetes Gestacional AND Tratamento*”. A seleção do descritor se deu mediante consulta no MeSH Home ([www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh)) para identificação da lista de assuntos e descritores *Index Medicus*. A busca eletrônica de artigos científicos foi realizada durante o primeiro semestre de 2010 (meses janeiro a junho 2010), através do acesso às bases eletrônicas de informação em saúde: Scielo (Scientific Library Online – [www.scielo.org](http://www.scielo.org)) e PubMed (U.S. National Library of Medicine – [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)).

Os critérios de inclusão dos artigos foram: ter sido escrito em qualquer idioma; publicado entre os anos 2000 e 2010; possuir delineamento de ensaios clínicos controlados; e amostra composta por pacientes gestantes de qualquer idade. Buscou-se identificar informações sobre a eficácia, as complicações, as vantagens, e as desvantagens do tratamento com hipoglicemiantes orais e com insulina.

Os critérios de exclusão dos artigos científicos foram: estudos não-prospectivos, casos clínicos, séries de casos, opiniões de especialistas, revisões bibliográficas e estudos observacionais descritivos. Não foram incluídos estudos sem dados originais sobre os aspectos clínicos do tratamento do DMG com hipoglicemiantes orais e/ou com insulina.

Os dados coletados foram: tamanho da amostra; hipoglicemiante utilizado no estudo; local de realização da pesquisa; prováveis riscos; e vantagens e desvantagens do uso de hipoglicemiantes orais. Buscou-se reunir informações sobre a segurança, riscos e opções do tratamento de DMG com hipoglicemiantes orais. Os dados foram analisados descritivamente.

## RESULTADOS

A busca eletrônica nas bases de dados utilizadas neste estudo resultou na identificação de 73 estudos que apresentaram dados originais sobre a eficácia, segurança, riscos, vantagens e desvantagens do tratamento com hipoglicemiantes orais e/ou com insulina. Destes, 57 estudos foram excluídos, sendo 46 por apresentarem design de revisão bibliográfica, três

por se tratar de relatos de caso e um por abordar minimamente o assunto estudado.

Foram incluídos 23 estudos com delineamento de Ensaio Clínico (total de 4.278 pacientes), os quais abordaram adequadamente, no delineamento do estudo, o tratamento de DMG com hipoglicemiantes orais e com a insulina. O Quadro 01 apresenta os estudos incluídos segundo o hipoglicemiante empregado, o país de realização do estudo e o tamanho da amostra.

Dentre os estudos incluídos, 16 defenderam o uso dos hipoglicemiantes orais mediante comprovação

da eficácia e segurança semelhantes à insulina no tratamento da diabetes mellitus gestacional (SILVA, 2005; VARGAS, CARVAJAL, 2008; XIANG *et al.*, 2006; RAI, MEENAKSHI, KAMATH, 2009; CARLES, 2010; LAIN *et al.*, 2009; ROWAN *et al.*, 2008; ROSS, KJOS, 2010; HOLT *et al.*, 2007; ROCHON *et al.*, 2006; BERTINI *et al.*, 2005; CHMAIT, DINISE, MOORE, 2004; KREMER, DUFF, 2004; CONWAY, GONZALES, SKIVER, 2004; GOETZL, WILKINS, 2002; LANGER *et al.*, 2000). Para BALANI *et al.*, (2009) e HELLMUTH, DAMM, MØLSTED-PEDERSEN, (2000), os hipoglicemiantes

**Quadro 01 – Estudos incluídos segundo o hipoglicemiante empregado, o país de realização do estudo e o tamanho da amostra.**

Estudos	Hipoglicemiante	País de realização do estudo	Amostra
(CARLES, 2010)	Glibenclamida	Guiana Francesa	37
(MOORE <i>et al.</i> , 2010)	Metformina e Gliburida	México	149
(ROSS, KJOS, 2010)	Metformina	*	*
(BALANI <i>et al.</i> , 2009)	Metformina	Inglaterra	200
(LAIN <i>et al.</i> , 2009)	Gliburida	EUA	*
(RAI, MEENAKSHI, KAMATH, 2009)	Metformina	Índia	60
(HOLT <i>et al.</i> , 2008)	Glibenclamida	Inglaterra	144
(ROWAN <i>et al.</i> , 2008)	Metformina	Nova Zelândia	751
(VARGAS, CARVAJAL, 2008)	Metformina	Nova Zelândia e Austrália	751
(RAMOS <i>et al.</i> 2007)	Gliburida	EUA	147
(SILVA <i>et al.</i> , 2007)	Glibenclamida	Brasil	72
(KAHN <i>et al.</i> , 2006)	Gliburida	EUA	95
(KRAEMER <i>et al.</i> , 2006)	Gliburida	*	*
(ROCHON <i>et al.</i> , 2006)	Gliburida	EUA	235
(XIANG <i>et al.</i> , 2006)	Tiazolinediona	México	86
(BERTINI <i>et al.</i> , 2005)	Gliburida e Acarbose	Brasil	70
(JACOBSON <i>et al.</i> , 2005)	Gliburida	EUA	584
(CHMAIT, DINISE, MOORE, 2004)	Gliburida	EUA	69
(CONWAY, GONZALES, SKIVER, 2004)	Gliburida	EUA	67
(KREMER, DUFF, 2004)	Gliburida	EUA	197
(GOETZL, WILKINS, 2002)	Gliburida	*	*
(HELLMUTH, DAMM, MØLSTED-PEDERSEN, 2000)	Metformina	Dinamarca	160
(LANGER <i>et al.</i> , 2000)	Gliburida	*	404

\*Informação não disponível

orais apresentaram eficácia e segurança inferiores à insulina. Ainda quanto ao uso de hipoglicemiantes orais, cinco estudos identificaram eficácia semelhante à insulina e segurança incerta (MOORE *et al.*, 2010; RAMOS *et al.*, 2007; KRAEMER *et al.*, 2006; KHAN *et al.*, 2006; JACOBSON *et al.*, 2005).

Os estudos selecionados para esta investigação não apresentaram consenso quanto aos prováveis riscos da terapia com hipoglicemiantes, em comparação com os riscos provocados pelo tratamento com insulina. Entre os prováveis riscos identificados, considerou-se: Macrossomia neonatal; Baixo peso ao nascer; Internação em UTI neonatal; Hipoglicemia neonatal; Complicações médicas (distúrbios pulmonares, pré-eclâmpsia, prematuridade, entre outros). O Quadro 02

apresenta a distribuição dos estudos selecionados segundo os riscos semelhantes ao tratamento com insulina e com hipoglicemiantes; e Riscos amplificados pelo uso de Hipoglicemiantes (em comparação com o tratamento com insulina).

Os hipoglicemiantes mais frequentemente relatados pelos estudos incluídos nesta investigação foram Glibenclâmida (Gliburida) e Metformina. Tiazolinedionas e acarbose foram relatados apenas por um estudo, tratando-se de hipoglicemiantes de menor relevância. O Quadro 03 apresenta a distribuição dos estudos segundo os hipoglicemiantes indicados, possíveis efeitos adversos, segurança e eficácia do tratamento.

**Quadro 02 – Distribuição dos estudos segundo os riscos semelhantes ao tratamento com insulina e com hipoglicemiantes; e Riscos amplificados pelo uso de Hipoglicemiantes (em comparação com o tratamento com insulina).**

Prováveis riscos	Riscos semelhantes ao tratamento com insulina e com hipoglicemiantes	Riscos amplificados pelo uso de Hipoglicemiantes (em comparação com o tratamento com insulina)
<b>Macrossomia</b>	RAI, MEENAKSHI, KAMATH, 2009; LAIN <i>et al.</i> , 2009; HOLT <i>et al.</i> , 2008	BERTINI <i>et al.</i> , 2005; LANGER <i>et al.</i> , 2000; RAMOS <i>et al.</i> , 2007
<b>Baixo peso ao nascer</b>	ROSS, KJOS, 2010; HOLT <i>et al.</i> , 2008; RAMOS <i>et al.</i> , 2007; JACOBSON <i>et al.</i> 2005	*
<b>Internação em UTI neonatal</b>	ROSS, KJOS, 2010;	RAI, MEENAKSHI, KAMATH, 2009; LANGER <i>et al.</i> , 2000; BALANI <i>et al.</i> , 2009
<b>Hipoglicemia neonatal</b>	RAI, MEENAKSHI, KAMATH, 2009; JACOBSON <i>et al.</i> 2005	ROSS, KJOS, 2010; BERTINI <i>et al.</i> , 2005; LANGER <i>et al.</i> 2000
<b>Complicações Médicas</b> (distúrbios pulmonares, pré-eclâmpsia, prematuridade, entre outros)	ROWAN <i>et al.</i> , 2008 ROSS, KJOS, 2010; HOLT <i>et al.</i> , 2008; ROCHON <i>et al.</i> , 2006 RAMOS <i>et al.</i> , 2007;	VARGAS, CARVAJAL, 2008; LAIN <i>et al.</i> , 2009; LANGER <i>et al.</i> , 2000

\* Nenhum estudo informou esta condição.

**Quadro 03** – Distribuição dos estudos segundo os hipoglicemiantes indicados, possíveis efeitos adversos, segurança e eficácia do tratamento.

Estudos	Hipoglicemiante Indicado	Possíveis efeitos adversos	Segurança e Eficácia
VARGAS, CAVARJAL, 2008 RAI, MEENAKSHI, KAMATH, 2009; ROWAN <i>et al.</i> , 2008. ROSS, KJOS, 2010; BALANI <i>et al.</i> , 2009; HELLMUTH, DAMM, MØLSTED-PEDERSEN, 2000 MOORE <i>et al.</i> , 2010	<b>Metformina</b>	Hipoglicemia Neonatal;  Internação em UTI Neonatal	Semelhante a insulina
SILVA, 2005; CARLES, 2010 HOLT <i>et al.</i> , 2008 LAIN <i>et al.</i> , 2005; ROCHON <i>et al.</i> , 2006; BERTINI <i>et al.</i> , 2005; CHMAIT <i>et al.</i> , 2004; KREMER, DUFF, 2004; CONWAY, GONZALES, SKIVER, 2004; GOETZ, WILKINS, 2002; LANGER <i>et al.</i> , 2000; RAMOS <i>et al.</i> , 2007; KRAEMER <i>et al.</i> , 2006; KHAN <i>et al.</i> , 2006; JACOBSON <i>et al.</i> 2005	<b>Glibenclamida ou Gliburida</b>	Hipoglicemia Neonatal;  Macrossomia;	Semelhante a insulina

## DISCUSSÃO

Em países pouco desenvolvidos, com população de baixo nível educacional, a insulino terapia mostra-se ineficaz ao tratamento de Diabetes Mellitus, uma vez que seu uso é complexo e o seu custo, elevado. Para pacientes com diabetes tipo 2 ou diabetes gestacional, hipoglicemiantes orais representam uma alternativa atraente para terapêutica com insulina (SILVA *et al.*, 2005).

Conforme observado no presente estudo, a literatura não é uniforme quanto à utilização destes

medicamentos durante a gravidez. Devido à ausência de evidências científicas suficientes para sugerir que a placenta é capaz de limitar a exposição fetal às drogas, a literatura considera que os fármacos administrados durante a gravidez podem permear a barreira placentária (XIANG *et al.*, 2006). Considerando os prováveis riscos da administração de insulina ou hipoglicemiantes orais durante a gravidez, a diabetes gestacional representa um problema de saúde pública.

Os hipoglicemiantes orais foram contraindicados para o tratamento de DMG com base em relatos de caso e estudos com pequenas amostras, os

quais sugeriram efeitos adversos sobre o desenvolvimento do feto (SILVA *et al.*, 2005). Ao que se refere à segurança e eficácia da administração desses fármacos, 16 ensaios clínicos incluídos nesta investigação demonstraram que os hipoglicemiantes apresentam desempenho semelhante à insulina, confirmando a eficácia e segurança destes medicamentos. Dessa forma, a terapia com hipoglicemiantes orais tem potencial para substituição da opção de tratamento tradicional.

Em comparação com a insulina, o uso de hipoglicemiantes orais oferece algumas complicações ao bebê tais como: macrossomia neonatal, maiores riscos de hipoglicemia neonatal e internação em UTI neonatal, bem como o aparecimento de complicações pulmonares, pré-eclâmpsia e prematuridade (LANGER *et al.*, 2000). Os resultados desta investigação apontaram que os estudos não definiram completamente as diferenças para riscos dos dois tipos de tratamento. Contudo, tais achados ainda são contraditórios, uma vez que outros ensaios clínicos afirmam que hipoglicemiantes orais e insulina apresentam o mesmo risco para tais fatores (HOLT *et al.*, 2007).

Historicamente, a insulino terapia para gestantes diabéticas foi um marco na qualidade da assistência a essas mulheres. Os dados sobre diabetes e gestação anteriores à utilização clínica da insulina são negativos e relatam 30% de mortalidade materna durante a gestação e 50% de óbitos perinatais (SILVA *et al.*, 2007). Após a aplicação da insulina no controle do DMG, diminuíram significativamente suas complicações perinatais, com grande impacto, principalmente na taxa de óbitos fetais (MAGANHA *et al.*, 2003).

A gliburida é uma sulfoniluréia de segunda geração, cuja ação anti-hiperglicemiante se deve ao aumento da liberação da insulina pelo pâncreas.

Segundo SILVA (2005), devido à capacidade da gliburida de permear minimamente a barreira placentária, ao contrário de sulfoniluréias de primeira geração, sugere maior segurança para uso. Apesar de representar o medicamento mais utilizado para o tratamento com hipoglicemiantes orais, a literatura destaca a possibilidade de efeitos adversos, a exemplo da hipoglicemia neonatal (ROSS, KJOS, 2010). Nenhum dos estudos selecionados negou o uso deste medicamento para o tratamento de DMG. Entretanto, propuseram a realização de novos estudos de modo a subsidiar a terapêutica clínica deste fármaco.

A metformina é considerada o medicamento adequado para o tratamento de pacientes com diabetes gestacional, porém existem poucos estudos controlados que comprovem a eficácia e a segurança desse fármaco. Segundo os resultados deste estudo, o uso de metformina apresentou resultados controversos em relação à macrossomia, peso alterado ao nascer, internamento em UTI neonatal, hipoglicemia neonatal e outras complicações. Contudo, mulheres preferem usar o tratamento com metformina ao com insulina (VARGAS, CARVAJAL, 2008), devido ao menor custo e facilidade de acesso.

## CONCLUSÃO

Considerando-se a segurança, a eficácia, os prováveis riscos, e as vantagens relatados pelos ensaios clínicos incluídos nesta investigação, concluiu-se que os hipoglicemiantes orais têm potencial para substituir a terapia com insulina no tratamento da diabetes gestacional. Entre os medicamentos disponíveis, destaca-se a gliburida e a metformina como melhores opções de tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. BALANI J, HYER SL, RODIN DA, SHEHATA H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med.*, 26(8): 798-802, 2009
2. BERTINI AM, SILVA JC, TABORDAW, BECKER F, BEBBER FRL, VIESI JMZ ET AL. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med.*, 33(6): 519-523, 2005.
3. CARLES, G. Treatment of gestational diabetes with oral hypoglycemic agents *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*, 39(2): 139-143, 2010.
4. CHMAIT R, DINISE T, MOORE T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol.*, 24(10): 617-622, 2004.
5. CONWAY DL, GONZALES O, SKIVER D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 15(1): 51-55, 2004.
6. GOETZL L, WILKINS I. Glyburide compared to insulin for the treatment of gestational diabetes mellitus: a cost analysis. *J Perinatol.*, 22(5):403-406, 2002.
7. HELLMUTH E, DAMM P, MØLSTED-PEDERSEN, L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.*, 17(7):507-511, 2000.
8. HOLT RI, CLARKE P, PARRY EC, COLEMAN MA. The effectiveness of glibenclamide in women with gestational diabetes. *Diabetes Obes Metab.*, 10(10):906-911. 2008
9. JACOBSON GF, RAMOS GA, CHING JY, KIRBY RS, FERRARA A, FIELD DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.*, 193(1):118-124, 2005.
10. KAHN BF, DAVIES JK, LYNCH AM, REYNOLDS RM, BARBOUR LA. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.*, 107(6):1303-1309, 2005.
11. KRAEMER J, KLEIN J, LUBETSKYA, KOREN G. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol.*, 195(1):270-274, 2006.
12. KREMER CJ, DUFF P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.*, 190(5):1438-1439, 2004.
13. LAIN KY, GARABEDIAN MJ, DAFTARY A, JEYABALAN A. Neonatal adiposity following maternal treatment of gestational diabetes with glyburide compared with insulin. *Am J Obstet Gynecol.*, 200(5):501-506, 2009.
14. LAKATOS EM, MARCONI MA. *Fundamentos da Metodologia Científica*. 6ª ed. São Paulo: Atlas, 2009. 315p.
15. LANGER O, CONWAY DL, BERKUS MD, XENAKIS EMJ, GONZALES O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 343(16):1134-1138, 2000.
16. MAGANHACA, VANNI DGBS, BERNARDINI MA, ZUGAIB M. Tratamento do diabetes melito gestacional. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 49(3): 330-334, 2003.
17. MOORE LE, CLOKEY D, RAPPAPORT VJ, CURET LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 115(1):55-9, 2010.
18. RAI L, MEENAKSHI D, KAMATH A. Metformin - A convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sci.*63(11):491-497, 2009.
19. RAMOS GA, JACOBSON GF, KIRBY RS, CHING JY, FIELD DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol.* 27(5):262-267, 2007.
20. ROCHON M, RAND L, ROTH L, GADDIPATI S. Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 195(4):1090-1094, 2006.
21. ROSS MG, KJOS SL. Glyburide: caution for efficacy and fetal programming effects. *Am J Obstet Gynecol.* 202(4):638-649, 2010
22. ROWAN JA, HAGUE WM, GAO W, BATTIN MR, MOORE P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 358(19):2003-2015, 2008.
23. SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. *Evidence-Based Medicine: how to practice and teach EBM*. 2ª ed. London: Churchill Livingstone; 2000. 298p.
24. SILVA JC, BERTINI AM, TABORDAW, BECKER F, BEBBER FRL, AQUIM GMDC et al. Glibenclamide no tratamento do diabete melito gestacional em estudo comparado à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, 51(4): 541-546, 2007.
25. SILVA JC, TABORDAW, BECKER F, AQUIM GMDC, VIESE J, BERTINI AM. Resultados preliminares do uso de anti-hiperglicemiantes orais no diabete melito gestacional. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 27(8): 461-466, 2005.

26. SILVA JC. Estudo da glibenclamida no tratamento do diabete melito gestacional e sua repercussão no peso e glicemia neonatal. *Rev. Bras. Ginecol.*, 27(10):636-636, 2005.
27. VARGAS IP, CARVAJAL C J. Metformina versus insulina para el tratamiento de diabetes gestacional. *Rev. chil. obstet. ginecol.*, 73(4): 283-285, 2008.
28. XIANG AH, PETERS RK, KJOS SL, MORROQUIN A, GOICO J, OCHOA C, KAWAKUBO M, BUCHANAN TA. Effect of Pioglitazone on Pancreatic  $\beta$ -Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes.*, 55(2): 517–522, 2006.

**CORRESPONDÊNCIA**

Thaís de Carvalho Pontes  
Av. Cairu, 131, Aptº 604 - Cabo Branco  
58045-100 João Pessoa – Paraíba – Brasil

**E-mail**

tatapontes15@gmail.com