

TRATAMENTOS E CUIDADOS NA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Matheus Macêdo Almeida¹; José Ronaldo Mariano da Silva Filho²; Wivianne Ouriques Cruz³; Carina Scanoni Maia⁴; Ana Cristina Martins de Lemos⁵; Ana Janaina Jeanine Martins de Lemos Jordão⁶

^{1,2,3,6}Universidade Federal de Campina Grande (UFPG)-Unidade Acadêmica de Ciências Médicas (UACM),
matheus.macedo23@hotmail.com¹, jronaldomariano@gmail.com², wivianneouriques@hotmail.com³,
janainajejanine@yahoo.com.br⁶.

⁴Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)-Centro de Ciências Biológicas (CCB) carina.scanoni@gmail.com⁴

⁵Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) diretori.drca@ufrpe.br⁵

Resumo: O trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com objetivo principal de pesquisar evidências acerca das opções de tratamento do diabetes gestacional, incluindo, dieta, exercícios físicos e farmacoterapia. As bases de dados escolhidas foram a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – MedLine (PubMed) –, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS – e SciELO – Scientific Electronic Library Online. Os critérios de seleção foram: textos disponíveis integralmente; nos idiomas inglês e português; pesquisas realizadas em humanos; produzidos entre 1994 e 2016; e que abordem a relação existente entre DMG e os seus tratamentos e cuidados. Foram encontrados 237 artigos. Com a adição dos filtros e trabalhos repetidos, restaram 92 artigos, os quais foram avaliados por meio da leitura do título e do resumo, sendo eliminados artigos que não esclareciam sobre o objetivo da atual análise proposta. Destes, 37 foram selecionados para leitura na íntegra para produção do resumo expandido. A insulino terapia é efetiva e segura, sendo considerada como o padrão-ouro de tratamento. Atualmente, a maioria dos análogos da insulina de ação prolongada durante a gravidez são contraindicados, entretanto estudos mostraram segurança da utilização do análogo de ação rápida lispro. Estudos randomizados controlados têm demonstrado resultados promissores sobre a segurança e a eficácia dos hipoglicemiantes orais glibenclamida e metformina no tratamento das gestantes diabéticas. Contudo, tornam-se necessários maiores estudos com o intuito de confirmar a segurança e a eficácia dessas drogas durante a gravidez e de garantir que o desenvolvimento das crianças seja normal.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Gestacional, Tratamento, Cuidado, Revisão.

Introdução

No Brasil, estima-se que 2,4% a 7,2% de todas gestantes desenvolvem Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), ou seja, cerca

de 200.000 casos por ano¹. O DGM é definido quando há intolerância a glicose ou resistência a insulina que foi reconhecida pela primeira vez durante a gestação, podendo persistir ou

desaparecer após o parto². Observa-se que tal patologia representa 90% de todas as formas de manifestação do diabetes na gestação, ocorrendo o agravamento da intolerância à glicose com mais frequência no terceiro trimestre de gestação³.

Os principais fatores de riscos reconhecidos até o momento para DMG, presentes na maioria das mulheres brasileiras, são: história de diabetes em familiar de primeiro grau, obesidade, idade superior a 25 anos, baixa estatura da gestante (≤ 151 cm), síndrome dos ovários policísticos⁴, hipertensão arterial sistêmica, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, história de macrossomia fetal ou diabetes gestacional prévios, abortos de repetição e malformações congênitas fetais, exame obstétrico atual evidenciando: ganho de peso excessivo, altura uterina maior do que a esperada para idade gestacional, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio e Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG)^{5,6}. Já os principais riscos para o neonato são: macrossomia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipertensão arterial, danos nos rins e DM^{7,8}. Além de síndrome metabólica, prematuridade, macrossomia, policitemia, hiperbilirrubinemia e síndrome do desconforto respiratório³.

Historicamente, a probabilidade de uma mãe diabética, sem tratamento e cuidados, concluir uma gestação com o nascimento de

uma criança saudável é extremamente baixa⁹. Essa realidade mudou com a introdução de insulina em 1921. Por meio deste fármaco a taxa de sobrevivência e as condições imediatas no nascimento para o binômio mãe/bebe melhoram drasticamente. Com a abertura das unidades de cuidados intensivos neonatais, ocorreu o aumento da expectativa de vida dos filhos das mães diabéticas, tornando-os praticamente iguais aos filhos das mães saudáveis⁹.

Diretrizes, tanto nacionais quanto internacionais, divergem sobre o tratamento medicamentoso do DMG, resultando frequentemente em resultados discordantes. Isso ocorre devido ao aumento progressivo da resistência à insulina durante a gestação, por isso a flexibilidade no ajustamento das doses é importante. Há também falta de consenso quanto aos métodos de rastreamento e diagnóstico da patologia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomendam o rastreamento universal de todas as gestantes para DMG, independentemente da presença de fatores de risco e o emprego do Teste de Tolerância a Glicose (TTG) 75g com coleta de três pontos, havendo necessidade de dois pontos elevados para fazer o diagnóstico (jejum: 95 mg/dL; 1h: 180 mg/dL; 2h: 155 mg/dL)^{2,8}.

O DMG pode estabelecer quadro clínico crônico, caso não ocorra os devidos tratamentos e cuidados médicos necessários para a estabilização dos sintomas. Por isso, o tratamento dessa patologia é fundamental para evitar grande parte das possíveis morbidades, tendo em vista que o tratamento adequado reduz os riscos para o binômio mãe/bebê.

Dessa forma, o artigo possui o objetivo de encontrar novas metodologias viáveis ao tratamento patológico, por meio de uma revisão bibliográfica, buscando discutir os conceitos mais atuais de DMG, principalmente em relação aos seus tratamentos e cuidados.

Metodologia

Para a elaboração da presente revisão sistemática da literatura, adotou-se o seguinte procedimento: 1) o estabelecimento da temática abordada, 2) dos descritores/palavras chaves, 3) das bases de dados utilizados para a busca e 4) dos critérios de seleção do campo amostral. Seguido então da delimitação da amostra final a partir de uma análise dos resultados de busca.

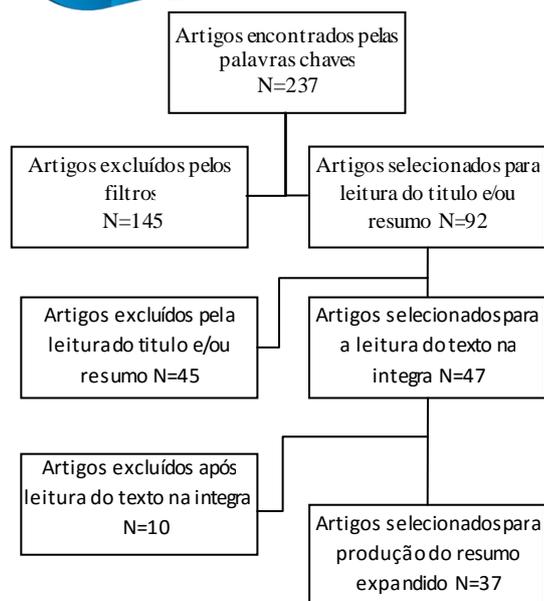
A busca foi realizada entre os meses de fevereiro a abril de 2016. As palavras-chave utilizadas para a seleção dos artigos analisados foram: Diabetes Mellitus Gestacional, Tratamento e Cuidado.

As bases de dados escolhidas foram a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – MedLine (PubMed) –, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS – e SciELO – Scientific Electronic Library Online – além de pesquisa direta pelo Google Acadêmico.

Os critérios de seleção foram: textos disponíveis integralmente; nos idiomas inglês e português; pesquisas realizadas em humanos; produzidos entre 1994 e 2016; e que abordem a relação existente entre DMG e os seus tratamentos e cuidados. Os critérios de exclusão foram baseados em artigos que não tratavam de experimentação em humanos ou não relatava sobre os tratamentos da DMG.

Resultados e Discussão

O somatório total de artigos, tomando-se como alicerce as bases de dados, a partir das palavras-chave e critérios de inclusão já determinados, foram encontrados 237 artigos. Deste, com a adição dos filtros e trabalhos repetidos, restaram 92 artigos, os quais foram avaliados por meio da leitura do título e do resumo, sendo eliminados artigos que não esclareciam sobre o objetivo da atual análise proposta. Destes, 37 foram selecionados para leitura na íntegra para produção do resumo expandido.



Organograma 1. Detalhamento da seleção dos artigos.

A terapia nutricional é a primeira opção de tratamento para as gestantes. A prática de exercícios físicos leves a moderados devem ser estimulados na ausência de contraindicação obstétrica^{10,11}. O tratamento por meio de medicamentos está recomendado quando os alvos glicêmicos não são atingidos ou na presença de crescimento fetal excessivo. O tratamento tradicional do DMG é a insulino-terapia, mas também se utilizam hipoglicemiantes. A monitorização do tratamento é realizada com aferição da glicemia capilar, avaliação da circunferência abdominal fetal e do crescimento fetal^{10,11}.

O estudo de Crowther et al. demonstraram que o tratamento do DMG diminui a morbidade perinatal e melhora a

qualidade de vida materna pós-natal¹². Em outro estudo, o tratamento da alteração glicêmica em casos de DMG reduziu o risco de macrosomia fetal, distocia de ombro, cesariana e hipertensão durante a gestação, entretanto não reduziu a mortalidade perinatal¹³.

A terapia nutricional evita o ganho excessivo de peso pelas gestantes, controla os níveis glicêmicos, o perfil lipídico e a pressão arterial, promove nutrição materno-fetal adequada e mantém, assim, o controle metabólico adequado. Dessa forma, previne o desenvolvimento de DM tipo 2 no pós-parto e de complicações perinatais^(14,15).

A dieta deve ser fracionada com menor volume, intervalos regulares e horários pré-definidos, sendo propostas em torno de cinco a seis refeições por dia, por exemplo, três refeições e dois a três lanches¹⁰. O plano alimentar deve conter cerca de 10% das calorias do dia no café da manhã, 30% no almoço, 30% na janta e 30% nos lanches distribuídos ao longo do dia^{10,15}. É priorizada uma dieta com distribuição equilibrada dos macronutrientes.

De acordo com a SBD, pacientes sedentárias devem ser orientadas a iniciar um programa de caminhadas regulares ou de outros exercícios de baixo impacto, como realizar 15 a 30 minutos de atividade diária ou caminhadas em 50% da capacidade aeróbica

da paciente^{10,11,17}. A prática de exercícios na gestação tem como benefícios o controle metabólico e a diminuição da incidência de macrosomia fetal¹⁰.

As mulheres que realizavam exercícios previamente à gestação podem continuar ativas¹⁶, desde que não haja contraindicações, como ruptura membranas, trabalho parto pré-termo, incompetência istmocérvica, DHEG, crescimento fetal restrito, gestação múltipla, placenta previa, gestação maior que 28 semanas, sangramento persistente, diabetes tipo 1, doenças tireoidianas, cardiovasculares, respiratórias ou sistêmica descompensadas, retinopatia proliferativa, neuropatia diabética autonômica grave, hipoglicemias graves assintomáticas. Além disso, exercícios que promovam algum risco a gravidez devem ser evitados, por exemplo exercícios que exijam equilíbrio e que possuam risco de queda e trauma abdominal¹⁷.

Deve ser realizada a monitorização da atividade fetal, da glicemia capilar antes e após a atividade. Exercícios não devem ser realizados se a movimentação fetal for menor que dez vezes em 24 horas e/ou se a glicemia capilar estiver abaixo de 60 mg/dL ou acima de 250 mg/dL¹⁶.

A atividade física deve fazer parte da estratégia de tratamento do DMG, embora o impacto do exercício nas complicações

neonatais ainda mereça ser rigorosamente testado.

O estudo realizado por McFarland et al. constataram que as gestantes com DMG e glicemia inferior ou igual a 95 mg/dL no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) atingem um controle glicêmico melhor após duas semanas de terapia nutricional e exercendo atividades físicas do que as portadoras de glicemia de jejum superior a 95 mg/dL. Com isso, concluíram que as portadoras de DMG devem receber apenas orientação dietética por no mínimo duas semanas antes da prescrição de medicamentos. Contudo, caso a glicemia materna de jejum seja superior a 95 mg/dL, a terapia medicamentosa deve ser iniciada após uma semana de insuficiência da dieta¹⁸.

A insulina exógena ainda é o medicamento mais utilizado para tratamento do DMG devido a comprovada eficácia e segurança e por ser menos imunogênica. Essa terapia é recomendada pela ADA, a SBD e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)^{2,19}. Deve-se observar que ao iniciar o tratamento farmacológico, o nível de controle glicêmico necessário para reduzir as complicações fetais e neonatais do DMG ainda não foi estabelecido, tendo em vista que os níveis de insulina para o controle glicêmico variam para cada pessoa.

Novos tipos de insulina estão disponíveis comercialmente, entretanto uso da

maioria ainda não foi avaliado no período da gravidez. Os tipos mais utilizados são caracterizados pelo tempo de ação como rápida (insulina regular) ou intermediária insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*)²¹. Segundo o estudo de Metzger et al. o uso de análogos da insulina humana de ação mais rápida, lispro e aspartat, tem sido investigados na gravidez, demonstrando efetividade clínica, transferência transplacentária mínima e nenhuma evidência de teratogenicidade, dando destaque a lispro²¹. Além disso, Moore et al., Metzger et al. e Singh et al. relatam que os insulínicos análogos de rápida e longa ação (glargina e detemir) não alcançaram o nível das insulinas convencionais no quesito de controle glicêmico^{21,22,23}.

A determinação da dose diária total de insulina depende do peso da gestante e de sua dieta. A dose sugerida, por meio da contagem de carboidratos, é de 1,5 U/10 g carboidratos no café da manhã e de 1 U/10 g carboidrato no almoço e no jantar ou de 0,6 a 1,0 U/kg/dia, com aumentos progressivos até se alcançar o controle preconizado em relação a glicemia capilar. A sugestão é administrar 50%-60% da dose diária como insulina NPH e 40%-50% como insulina rápida²⁴.

A insulina, apesar de comprovadamente eficaz e segura na gestação, apresenta algumas inconveniências, como a

administração parenteral e a necessidade de maior manuseio para administração da droga e de refrigeração para sua armazenagem. Além de ser mais cara do que os hipoglicemiantes orais²⁵. Como consequência, um número cada vez maior de publicações tem estudado a eficácia e a segurança dos agentes hipoglicemiantes orais, principalmente a glibenclamida e a metformina, durante a gestação.

A metformina tem sido considerada uma medicação segura e eficaz para uso durante toda a gestação, com efeito semelhante a da insulina nos desfechos da gestação¹⁷. A droga é bem tolerada na gestação e a necessidade de redução da dose e a suspensão da medicação por efeitos adversos são pouco frequentes^{17,26}. O uso dessa medicação geralmente é aplicado em gestantes na faixa etária de 18 a 45 anos, com idade gestacional entre 20 e 33 semanas e glicemia de jejum < 140 mg/dL¹¹.

Um estudo randomizado realizado por Rowan et al. comparou os resultados materno-fetais decorrentes do uso da metformina (n=363) e da insulina (n=370) no tratamento do DMG. Cerca da metade (46,3%) das usuárias de metformina necessitaram de suplementação com insulina. Pode-se concluir por meio da análise dos dados que nas gestações complicadas com DMG, a utilização da metformina, isolada ou com

suplementação da insulina, não se associou a aumento de complicações perinatais quando comparada com a insulinoterapia¹⁷. Ademais, as pacientes preferiram o tratamento com metformina pela praticidade e pelo custo.

A glibenclamida é considerada a melhor opção entre as sulfonilureias para utilização em gestantes, pois tem apresentado uma transferência mínima através da placenta humana e não tem sido associada a excesso de hipoglicemia neonatal em estudos clínicos⁸. Essa droga é considerada segura para emprego a partir do segundo trimestre da gestação^{27,28,29}. Dessa forma, justifica-se o número crescente de estudos que preconizam sua indicação como alternativa à insulinoterapia no tratamento do DMG.

As candidatas ao uso de glibenclamida são aquelas com gestação única, glicemia de jejum < 140 mg/dL e idade gestacional entre 11 e 33 semanas²⁵. Se os alvos glicêmicos não são atingidos em duas semanas com a dose máxima de glibenclamida, recomenda-se trocar o tratamento para insulina²⁷. O estudo desenhado de Moore comparar a eficácia de glibenclamida em relação à metformina. Tal trabalho demonstrou o controle glicêmico semelhante entre os medicamentos, porém a glibenclamida com menor falha de tratamento (16,2% com glibenclamida e 34,7% com metformina) e menor taxa de cesariana não

eletiva (2 casos com glibenclamida e 11 casos com metformina)³⁰.

Um estudo prospectivo e randomizado realizado por Langer et al. compararam as eficiências da glibenclamida (n=201) e da insulina (n=203) nos vários níveis de severidade do DMG. No grupo que utilizou a glibenclamida, as doses variaram de 2,5 a 20 mg/dia de acordo com os controles glicêmicos. Os resultados demonstraram que a glibenclamida e a insulina apresentam igual eficiência em todos os graus de gravidade do DMG, sem nenhuma complicação neonatal. Os autores concluíram que o estabelecimento do nível de controle glicêmico é a chave para melhorar o prognóstico das gestações acometidas pela doença e não o tipo de droga utilizada³⁰. Essa tese se confirma em diversos estudos, como Moretti et al., Silva et al e Nicholson^{27,31,32}.

Já Khan et al., em estudo do tipo coorte prospectivo (n=95), apontaram como falha da glibenclamida no tratamento do DMG alguns aspectos: idade materna, diagnóstico precoce, multiparidade e níveis mais altos da glicemia de jejum. Concluíram que, mesmo sendo aceita como uma alternativa para tratamento do DMG, a glibenclamida deve ser prescrita após uma minuciosa avaliação das características da gestante para reduzir as possibilidades de falhas³⁴.

Hellmuth e colaboradores estudaram comparativamente um grupo de gestantes tratadas com insulina, com sulfoniluréias e com metformina. Neste último fármaco verificou-se aumento da mortalidade perinatal e incidência de pré-eclâmpsia³⁵.

Nicholson et al. e Silva et al. concluíram não haver diferenças substanciais nos prognósticos materno e neonatal com o uso de glibenclamida ou da metformina quando comparado com a utilização da insulina nos casos de DMG^{28,32}. Esses resultados corroboram os achados de trabalhos prévios, como Moretti et al., Silva et al. e Bonomo et al.^{33,36,37}.

A acarbose reduz a absorção intestinal de amidos e menos de 2% da dose administrada e absorvida³⁵. Uma potencial restrição ao uso da acarbose poderia ser o risco de aumento de parto pré-termo em decorrência da redução da absorção de carboidratos intestinais, que aumentaria a lise bacteriana e as concentrações de butirato, com consequente aumento na secreção de prostaglandina e aumento prematuro da atividade uterina³⁶. Um ensaio clínico randomizado feito por Bertini et al., com número reduzido de gestantes, mostrou que acarbose possuía efetividade e desfechos semelhantes aos da insulina²⁹.

Conclusão

A prática de exercícios físicos leves associado à dieta é a primeira linha de tratamento contra o DMG, contudo, para farmacologia, entre os análogos à insulina, a lispro é atualmente o tipo mais indicado, pois durante a gestação tem demonstrado efetividade clínica e nenhuma evidência de ação teratogênica. A glibenclamida e a metformina são os hipoglicemiantes orais mais estudados durante a gestação e sua utilização é preferida pela gestante, tendo em vista que possui maior praticidade e um custo financeiro menor em relação à insulino terapia.

Contudo, é evidente a necessidade da realização de um número maior de estudos que avaliem a possibilidade de complicações metabólicas sobre o concepto e os efeitos a longo prazo nas crianças nascidas de mães tratadas com tais medicamentos.

Referências

1. CUNHA, M. V; PICULO, F; MARINI, G; DAMASCENO, D. C; CALDERON I. M. P; BARBOSA, A. P. Pesquisa translacional em diabetes melito gestacional e hiperglicemia gestacional leve: conhecimento atual e nossa experiência. Arq Bras Endocrinol Metabol, v.57, n.7, p.497-508, 2013.
2. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2014-

- 2015/Sociedade Brasileira de Diabetes ; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.
3. COUTINHO, T; COUTINHO, C. M.; DUARTE A. M. B. R.; ZUMMERMANN, J. B.; COUTINHO, L. M. Diabetes gestacional: Como tratar? FEMINA, v.38, n10, p.517-525, 2010.
 4. DETSCH J.C.M., ALMEIDA ACR, BORTOLINI L.G.C., NASCIMENTO DJ, OLIVEIRA JUNIOR F.C., RÉA R.R. Marcadores para o diagnóstico e tratamento de 924 gestações com diabetes melito gestacional. Arq Bras Endocrinol e Metabol. São Paulo, v.55, n.6, p.389-398, 2011.
 5. HAPO. Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. v.358, n.19, p.1991-2002, 2008.
 6. CROWTHER C.A., HILLER J.E., MOSS JR, MCPHEE A.J., JEFFRIES W.S., ROBINSON J.S.; for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. v.352, n.24, p.2477-2486, 2005.
 7. AYACH W., CALDERON I.M.P., RUDGE MVC., COSTA R.A.A. Associação glicemia de jejum e fatores de risco como teste para rastreamento do diabete gestacional. Rev Bras Saúde Matern Infant. v.5, n.3, p.329-335, 2005.
 8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. v.37, n.9, p.103-105, 2014.
 9. DUNCAN J.M. On puerperal diabetes. Trans Obstet Soc London. v.24, p.256-285. 1882
 10. READER D.M. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. Diabetes Care. v.30, n.2, p.188-193, 2007.
 11. METZER B.E., BUCHANAN T.A, COUSTAN D.R, LEIVA A., DUNGER DB, HADDEN DR, et al. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. v.30, n.2, p.251-260, 2007.
 12. CROWTHER CA, HILLER J.E, MOSS J.R, MCPHEE A.J, Jeffries WS, ROBINSON J.S; for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. v.352, n.24, p.2477-2486, 2005.
 13. READER D.M. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. Diabetes Care. v.30, n.2, p.188-193, 2007.

14. ARTAL R., ROSEMARY B., CATANZARO R.B, GAVARD J.A, MOSTELLO D.J., FRIGANZA J.C. A lifestyle intervention of weight-gain restriction: diet and exercise in obese women with gestational diabetes mellitus. *Appl Physiol Nutr Metab.* v.32, p.596-601, 2007.
15. SCHMALFUSS, J., BONILHA, A. Implicações das restrições alimentares na vida diária de mulheres com diabetes melito gestacional [Implications of diet restrictions in the daily lives of women with gestational Diabetes Mellitus]. *Rev enferm UERJ*, v.23, n.1, p.39-44, 2015
16. ARTAL R. Exercise: the alternative therapeutic intervention for gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* v.46, n.2, p.479-487, 2003.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. March 2008. Disponível em: www.nice.org.uk. Acesso em: Mar 2016.
18. MCFARLAND M.B., LANGER O., CONWAY D.L., BERKUS M.D. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol.* v.93, n.6, p.978-982, 1999.
19. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Practice Bulletin N° 30. Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol.* v.98, n.3, p.525-538. 2001.
20. CUNNINGHAM F.G., LEVENO K.J., BLOOM S.L., HAUTH J.C., ROUSE D.J., SPONG C.Y. Diabetes. In: Williams Obstetrics. 23^a ed. New York: McGraw-Hill; p. 1104-25, 2010.
21. METZGER B.E., BUCHANAN T.A., COUSTAN DR, DE LEIVA A., DUNGER D.B., HADDEN D.R., et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* v.30, n.2, p.251-60, 2007.
22. MOORE T.R., CATALANO P. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; p. 953-93. 2009
23. SINGH S.R, AHMAD F., LAL A., YU C., BAI Z., BENNETT H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ.* v.180, n.4, p.385-397, 2009.
24. HEBERT M.F, NARAHARISETTI S.B, MA X, KRUDYS K.M., UMANS J,

- HANKINS G.D.V, et al. Are we guessing glyburide dosage in the treatment of gestational diabetes (GDM)? The pharmacological evidence for better clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* v.197, n.25 517-525, 2008.
25. GOETZL L., WILKINS I. GLYBURIDE compared to insulin for the treatment of gestational diabetes mellitus: a cost analysis. *J Perinatol.* v.22, p.403-406, 2002.
26. ROWAN J.A., HAGUE W.M., GAO W., BATTIN M.R., MOORE M.P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* v.358, n.19, p.2003-2015, 2008.
27. LANGER O., CONWAY D.L., BERKUS M.D., XENAKIS E.M., GONZALES O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* v.343, n.16, p.1134-1138, 2000.
28. NICHOLSON W., BOLEN S., WITKOP C.T., NEALE D., WILSON L, BASS E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin women with gestational diabetes. A systematic review. *Obstet Gynecol.* v.113, n.1, p.193-205, 2009.
29. BERTINI A.M, SILVA J.C, TABORDA W, BECKER F, LEMOS BEBBER FR, ZUCCO VIESI JM, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med.* v.33, n.6, p.519-523, 2005.
30. MOORE T.R. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care.* v. 30, n. 2, p. 209-213, 2007.
31. LANGER O., YOGEV Y., XENAKIS M.J.E, ROSENN B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* v. 192, n. 1, p. 134-139, 2005.
32. SILVA, JEAN C. et al. Glibenclamida no tratamento do diabete melito gestacional em estudo comparado à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. vol.51, n.4, p.541-546, 2007. ISSN 1677-9487. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000400007>.
33. MORETTI M.E, REZVANNI M., KOREN G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother.* v.42, n. 4, p.483-90, 2008.
34. KAHN B.F., DAVIES J.K., LYNCH A.M., REYNOLDS R.M., BARBOUR L.A. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* v.107, n. 6, p. 1303-1309, 2006.
35. HELLMUTH E., DAMM P., MOLSTED-PEDERSEN L. Congenital malformations in offspring of diabetic women treated

with oral hypoglycaemic agents during embryogenesis. *Diabetes Med.* n.11, p. 471-475, 1994.

36. SILVA J.C., PACHECO C., BIZATO J., de SOUZA B.V., RIBEIRO T.E., BERTINI AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynecol Obstet.* v. 111, n. 1, p. 37-40, 2010.
37. BONOMO M., CETIN I, PISONI MP, FADEN D., MION E., TARISCO E, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab.* v.30, p. 237-243, 2004.