
ARTIGO DE REVISÃO

Hipoglicemiantes orais versus insulinoterapia no tratamento do diabetes gestacional*Oral hypoglycemic agents versus Insulin in the treatment of gestational diabetes*Jean Carl Silva¹, Débora Raquel Rigon Narciso², Morgana Leonora Coral³, Tamara Caetano⁴, Laís Janeczko⁵, Anna Maria Bertini⁶**Resumo**

OBJETIVOS: avaliar os melhores artigos publicados na literatura médica acerca do tratamento do diabetes mé-lito gestacional (DMG), verificando a eficácia das drogas sobre o controle glicêmico e sua segurança quanto aos resultados perinatais. **MÉTODOS:** foi realizada busca no portal “Pubmed” com a seguinte estratégia de busca: “Diabetes, gestacional”, utilizando o limite quanto à presença dos termos no título ou no resumo. No portal da Bireme foi avaliada a literatura nacional e latino-america-na, utilizando-se como descritor o termo “Diabete gesta-cional”. Também foram incluídos 20 artigos não selecionados nas bases de dados e constantes em referências bibliográficas e artigos clássicos de livros-texto. As refe-rências são do período de 1979 até 2011. A revisão deu prioridade a estudos de ensaios clínicos randomizados e relacionados diretamente com o tema. **RESULTADOS:** a contra-indicação do uso dos hipoglicemiantes orais na gestação é baseada em estudos não controlados e com pequena casuística, que mostram um efeito negativo so-

bre a morbimortalidade materno-fetal. Atualmente estão disponíveis inúmeros estudos controlados, randomizados com grande número de pares avaliados, com eficácia das drogas sobre o controle glicêmico oscilando entre 53% e 96% e com resultados perinatais semelhantes entre insulina, glibenclamida e metformina. **CONCLUSÕES:** os hipoglicemiantes orais retornam como excelente alter-nativa à insulinoterapia no tratamento do diabetes mé-lito gestacional após avaliações randomizadas e controladas em número adequado de sujeitos.

Descritores: Diabetes gestacional. Glibenclamida. Me-tformina.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the best articles published in medical literature about the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM), verifying the effectiveness of drugs on glycemic control and its safety regarding the perinatal outcomes. **METHODS:** We searched the portal “Pubmed” with the following search strategy: “Dia-betes, gestational”, the limit was the presence of the words in the title or abstract. At the Bireme portal, we reviewed the national literature and latin American lite-rature, using the descriptor “Diabete gestacional”. We also included 20 articles that were not selected in the databases but were present at references and articles of classic textbooks. The references are from the period of 1979 to 2011. The review has given priority to clini-cal trials studies with direct relation to the subject. **RE-SULTS:** a contraindication to the use of oral hypoglyce-mic agents is based on uncontrolled studies and small sample size, which show a negative effect on maternal and fetal morbidity and mortality. Currently there are

1. Departamento de Obstetrícia - Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil. Maternidade Darcy Vargas – Joinville (SC), Brasil. Rua Oscar Schneider, 205. Casa 10. Bairro Atiradores. Joinville – SC, Brasil. CEP 89203-040. E-mail: jean.carl@univille.br.
2. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil. Rua Expedicionário Holz, 587, apto. 1201. Bairro América. Joinville - SC, Brasil. CEP 89201-740. E-mail: deboranarciso@hotmail.com.
3. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil. Rua Alexandre Schlemm, 233, apto. 403. Bairro Bucareim. Joinville – SC, Brasil. CEP: 89202-417. E-mail: morcoral@hotmail.com.
4. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil. Rua Américo Vespúcio, 1143. Bairro Nova Brasília. Joinville – SC, Brasil. CEP: 89213-401. E-mail: tamara.caetano@yahoo.com.br
5. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil. Rua Marechal Deodoro, 83, apto. 508. Bairro Centro. Joinville – SC, Brasil. CEP: 89201-203. E-mail: laisjaneczko@yahoo.com.br
6. Departamento de Obstetrícia - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil. Rua Al Ohio, 200. Tamboré 5. Santana de Parnaíba – SP. CEP 06543-001. E-mail: abertini@uol.com.br.

many randomized controlled trials with large numbers of pairs reviewed, with drug efficacy on glucose control ranging between 53% and 96% and similar perinatal outcomes with insulin, glibenclamide and metformin. CONCLUSIONS: oral hypoglycemic return as an excellent alternative to insulin therapy in the treatment of GDM after randomized and controlled trial sin adequate numbers of subjects.

Keywords: Gestational diabetes. Glibenclamide. Metformin.

Introdução

Diabetes mellitus gestacional (DMG) é qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeira descoberta durante a gestação e sua incidência varia muito nos grupos estudados. Com frequência, apresenta resolução no pós-parto, entretanto, em muitos casos pode retornar depois de anos. No Brasil, sua incidência em mulheres com mais de 25 anos atendidas no sistema público de saúde é de 7,6%. No tratamento desta patologia o controle glicêmico é de especial importância para a redução das complicações perinatais como a macrossomia, o toco-traumatismo, as complicações metabólicas (hipoglicemia, hipocalcemia), hematológicas (bilirrubinemia, policitemia) e respiratórias. O aumento da morbimortalidade perinatal é atribuída à excessiva transferência de glicose materna para o feto¹.

Adaptações nutricionais precoces, como na vida intra-uterina, podem deixar mudanças permanentes no metabolismo dos carboidratos, resultando em um distúrbio no adulto. O excessivo peso ao nascer é um fator predisponente para a obesidade e diabetes tipo 2 na infância² e a obesidade infantil tornou-se um problema de saúde pública. Estima-se que, no mundo, em torno de 10% das crianças em idade escolar possui excesso de gordura corporal, aumentando seu risco de desenvolver doenças crônicas. No Brasil ocorre um acréscimo de 0,5% ao ano na população de crianças com sobrepeso. Entre 1974 e 1997, o país mais do que triplicou sua prevalência de sobrepeso e obesidade em jovens de 6 a 17 anos³.

O tratamento do diabetes durante a gestação visa um bom controle glicêmico, que quanto mais rápido é estabelecido, melhores são os resultados perinatais. Quando ocorre falha na obtenção do controle glicêmico com dieta, associada ou não a exercícios físicos, está indicada a insulino-terapia. Alguns autores estimam que até 60% das pacientes com diagnóstico de DMG necessitam desta terapêutica⁴. A insulina é uma terapia efetiva

para controlar a glicemia materna, porém inconveniente e certas vezes, também de custo mais elevado; seu uso necessita de injeções frequentes, habilidade para manuseio, armazenamento e refrigeração que podem ser o maior problema nos muitos países em desenvolvimento⁵. O uso de insulina está relacionado também com um aumento no risco de desenvolvimento de hipoglicemia na gestante e com um ganho excessivo de peso.

Os hipoglicemiantes orais já são escolha no tratamento do diabetes tipo 2 e devido a existência de similaridade deste com o diabetes gestacional, autores propõem que esse também possa ser utilizado de maneira segura e efetiva à insulino-terapia⁴. Além disso, com esta terapêutica estima-se um aumento na adesão ao tratamento, devido a facilidade do uso. Não se pode deixar de lembrar que as drogas que podem ser usadas na gestação precisam das características de não atravessar a barreira placentária e / ou não ser prejudicial ao feto em concentrações clinicamente relevantes⁵.

Muitos autores não recomendam o uso de hipoglicemiantes orais durante a gestação. A contra-indicação foi baseada em relatos de casos e estudos com pequenas amostras que sugeriam efeitos adversos^{6,7}. Estudos randomizados, controlados, tanto com glibenclamida,^{8,9} quanto com a metformina,^{10,11} foram realizados com resultados perinatais semelhantes ou melhores¹² aos encontrados com a insulino-terapia.

No estudo de Langer, por exemplo, o grau de controle glicêmico e os resultados perinatais foram essencialmente os mesmos ao se comparar os grupos da glibenclamida e da insulina. Além disso, essa sulfonilurêia não apresenta efeito no transporte placentário e na absorção de glicose e a hiperglicemia materna não altera sua transferência placentária in vitro. As concentrações séricas no cordão de insulina e de glibenclamida foram semelhantes, indicando que esta droga atingiu muito pouco ou até mesmo nada os fetos⁸. Os benefícios também são encontrados quando se trata da metformina, que não mostrou aumento das complicações perinatais, mas proporcionou menores taxas de hipoglicemia e ganho de peso materno. A hipoglicemia neonatal severa ocorreu significativamente menos nos filhos das que utilizaram metformina¹¹.

O objetivo desta revisão é analisar a eficácia das drogas sobre o controle glicêmico e sua segurança quanto aos resultados perinatais.

Métodos

A presente revisão pretende avaliar artigos publica-

dos na literatura acerca do tratamento do diabete gestacional no período de 1979 até 2011. Para obtenção dos objetivos foi realizada busca no portal PubMed com a seguinte estratégia de busca: "Diabetes, gestacional", sendo encontrados 4411 artigos, utilizando o limite quanto à presença dos termos no título ou no resumo. No portal da Bireme foi avaliada a literatura nacional e latino-americana que não era indexada no Medline, o termo utilizado foi "Diabete gestacional", sendo selecionados 513 artigos. Também foram incluídos 20 artigos não selecionados nas bases de dados, constantes em referências bibliográficas e artigos clássicos de livros textos da especialidade e que tinham relação direta com o tema. A revisão deu prioridade a estudos com melhor nível de evidência e com relação direta com o tema.

Discussão

A DMG é uma patologia frequente, atingindo milhões de gestantes no mundo, estima-se que entre 15 e 60% destas gestantes necessitem de tratamento complementar à dietoterapia⁴. A insulina é uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, porém inconveniente e, certas vezes, de custo mais elevado. O uso de insulina necessita habilidade para manuseio, armazenamento e refrigeração que podem ser o maior problema nos muitos países em desenvolvimento. Em nossa população aproximadamente 35% das gestantes com DMG necessitam insulino terapia¹³.

As mulheres que desenvolveram DMG compartilham muitas características metabólicas com as do Diabete Melito tipo 2 (DM2). Estudos mostram alterações pós-parto em mulheres que desenvolveram DMG, como defeitos na secreção de insulina e diminuição na sensibilidade à insulina, alterações típicas do DM2. Alguns autores vêem as duas entidades clínicas como a mesma doença, porém com diferentes nomes, representada por uma contínua deterioração da tolerância à glicose, partindo do DMG para a intolerância à glicose e depois para DM2. Comparar a mesma terapêutica pode ser uma opção⁴.

Os primeiros estudos relacionando diabete, gestação e agentes hipoglicemiantes foram realizados em gestantes portadoras de DM 2, com valores glicêmicos mais liberados no período periconcepcional, mascarando a verdadeira causa das anormalidades fetais, se a hiperglicemia ou a ação teratogênica dos hipoglicemiantes orais. Sutherland em 1974 mostrou péssimos resultados com o uso de clorpropamida, uma sulfoniluréia de primeira geração, porém achou ser mais aceitável que os maus resultados fossem devido ao mau controle glicêmico do que pela ação da droga⁷.

Os hipoglicemiantes orais são classificados em cinco grupos maiores, baseados em seu mecanismo de ação e sua estrutura química. A meglitinida pertence a uma classe que age estimulando a secreção de insulina, porém não existe nenhum ensaio avaliando o efeito da droga durante a gestação, sendo classificada como classe C¹⁴.

As tiazolenedionas aumentam a sensibilidade periférica à insulina, melhorando sua ação. A droga se mostrou efetiva na redução da glicemia, porém apresenta efeitos colaterais como: ganho de peso, edema, anemia e hepatotoxicidade. É categoria C, não sendo recomendada na gestação¹⁴.

A acarbose e o miglitol são inibidores da α -glucosidase, não permitindo a quebra dos carboidratos. Atrasam assim sua absorção no sistema digestivo, e diminuem a hiperglicemia pós-prandial. Podem causar desconforto intestinal, cetoacidose e disfunção renal. Apenas dois estudos com pequena casuística validam sua utilização durante a gestação¹⁴⁻¹⁶.

A metformina é uma droga da classe das biguanidas, que age diminuindo a gliconeogênese hepática, a absorção da glicose no trato gastrointestinal e aumenta a utilização periférica da glicose. Utilizada em ovários policísticos, não é teratogênica. Devido ao seu mecanismo de ação esta droga não causa hipoglicemia, e seu principal efeito colateral está relacionado a sintomas do trato gastrointestinal¹⁴.

A glibenclamida é uma sulfoniluréia de segunda geração, e age ligando-se aos receptores da célula β , bloqueando o canal de potássio e abrindo o canal de cálcio, o que aumenta o cálcio intracitoplasmático, e estimula a liberação da insulina. Porém podem também reduzir a produção hepática da glicose, que contribui para hiperglicemia de jejum. Como efeito secundário, a droga pode aumentar a sensibilidade nos tecidos periféricos¹⁴.

A transferência da glibenclamida através da barreira placentária é insignificante. As causas desta baixa transferência são levantadas por Koren, que cita que a ligação da droga com as lipoproteínas é de 99,8%, e apenas 0,2% ficaria livre para cruzar a barreira placentária¹⁷. Isto associado à meia vida para eliminação rápida, cerca de 4 horas, justifica a não detecção no sangue fetal logo após o parto encontrado no estudo de Langer⁸.

Os primeiros estudos com bons resultados com hipoglicemiantes orais foram realizados por Coetzee e Jackson em 1979, que determinaram que o tratamento com hipoglicemiantes orais, glibenclamida e metformina, melhora os resultados perinatais em comparação com o não tratamento. Nesta população a falha de controle

glicêmico pelos hipoglicemiantes orais foi de 23%¹⁸.

A glibenclamida foi avaliada por Langer e colaboradores, em uma população de 404 gestantes, randomizadas em dois grupos, um utilizando insulina e outro glibenclamida. O autor obteve controle glicêmico com a terapêutica oral em 96% das gestantes, não encontrando diferença no peso, presença de recém-nascidos GIG ou macrossômico, além da hipoglicemia neonatal nos dois grupos⁸.

Porém, em outro estudo com uma casuística menor, em gestantes brasileiras, foi obtido um sucesso terapêutico em 82% das gestantes, com maior peso e maior incidência de hipoglicemia nos recém-nascidos do grupo da glibenclamida. Aspectos metodológicos podem justificar esta diferença, principalmente relacionado ao manejo da droga⁹.

Mesmo com pequeno índice de falha na terapêutica com os hipoglicemiantes orais, algumas questões devem ser consideradas: quais as características da população em que ocorre a falha e se os resultados perinatais são comprometidos. Alguns autores respondem estas questões citando como grupo sujeito a falha na terapêutica gestantes com ganho excessivo de peso e diagnóstico precoce da doença, quanto aos resultados perinatais não houve diferença nos grupos que obtiveram sucesso ou falha na terapêutica¹⁹.

A glibenclamida também aparece como alternativa nas gestantes de difícil controle glicêmico. Um pequeno número de gestantes não obtêm controle glicêmico mesmo com altas doses de insulina, aproximadamente 3% das portadoras de DMG, a associação da glibenclamida à insulina pode ser uma alternativa, com sucesso em 94% dos casos²⁰.

Durante o 4o encontro anual de diabete e gestação, o grupo de estudo da América do Norte esteve reunido em Little Rock, Arkansas, em maio de 2002. Um consenso do painel I, sobre o uso da glibenclamida no tratamento de DMG, recomenda estes como uma alternativa à insulina no controle da glicemia na gestação que não responde à dieta e aos exercícios²¹.

Outro hipoglicemiante oral que apresenta resultados animadores é a metformina, que atravessa a barreira placentária, porém não apresentou efeitos teratogênicos durante o primeiro trimestre^{22,23}.

Em alguns estudos não controlados e com pequena casuística, tipo caso-controle, mostrou-se um aumento na incidência de pré-eclâmpsia e da mortalidade perinatal nas gestantes tratadas com a metformina quando comparada com a insulino terapia⁶, outros não encontra-

ram diferença nas duas opções terapêuticas²⁴.

Em um estudo randomizado, controlado, com uma casuística de 751 gestantes, obteve-se 53% de sucesso com a terapêutica isolada com metformina e o resultado perinatal não diferiu do grupo randomizado para insulino terapia. Quanto à análise qualitativa da utilização da metformina, encontraram um resultado nada surpreendente, as gestantes preferem a terapêutica oral¹¹. Outro efeito significativo da droga está no menor ganho de peso da gestante^{11,12}.

Em um estudo foi encontrado um aumento da prematuridade no grupo da metformina, o autor sugere que a droga possa interferir no trabalho de parto¹¹. Em outro estudo retrospectivo comparando metformina, sulfonilurêias e insulina, foi observado um aumento na incidência de síndromes hipertensivas com repercussão na morbimortalidade perinatal no grupo da metformina⁶, resultado não encontrado por outros autores em ensaios clínicos randomizados com maior número de gestantes, nem com metformina^{11,12,25} nem com glibenclamida^{8,9,15}.

Em uma meta-análise agrupando mais de 2000 gestantes e seus pares, não foram encontradas diferenças substanciais quanto aos resultados perinatais nas gestantes tratadas com glibenclamida e metformina quando comparadas com a insulino terapia²⁶.

Sintomas relacionados a hipoglicemias eventuais são referidos pelas gestantes que utilizaram glibenclamida, e ligados ao trato gastrointestinal pelas que utilizaram metformina. Os efeitos colaterais das drogas não foi motivo para suspensão na maioria dos estudos^{8,9,15} ou foi um evento raro¹¹. A dose média da glibenclamida necessária para controle glicêmico foi inferior à 10mg/dia^{8,9} e a da metformina foi próxima à 1000mg¹¹.

Alguns autores alertam para a necessidade de avaliação evolutiva das mães e seus filhos²⁷. Uma das preocupações se apóia no estímulo a apoptose das células β pancreáticas com um declínio mais rápido na função do pâncreas causado pela glibenclamida, mesmo quando o uso é restrito a um curto período²⁸. Tal observação não é unanimidade na literatura, alguns estudos a citam como uma alteração passageira²⁹.

Em uma avaliação evolutiva de crianças até 18 meses de vida em pacientes que utilizaram metformina durante a gestação, não foi encontrado nenhum efeito deletério no peso, altura e no desenvolvimento psicomotor³⁰.

Conclusões

Os hipoglicemiantes orais, outrora banidos da tera-

pêutica do DM durante a gestação, retornam após avaliações randomizadas e controladas em número adequado de sujeitos, como excelente alternativa no tratamento do DMG e também como uma futura promessa de primeira escolha.

Conflitos de interesses

Os autores desta revisão não possuem vínculos de qualquer natureza com as empresas fabricantes dos medicamentos citados e não receberam qualquer tipo de auxílio financeiro.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2006.
2. Wei J, Sung F, Li C, Chang C, Lin R, Lin C, Chiang C, Chuang L. Low birth weight and high birth weight infants are both at risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* [periódico online]. 2003[acesso em: 7 set. 2009]. 26: 343-348. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/2/343.long>
3. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004 May; 5: 4-85. Acesso em in: PubMed; PMID: 15096099.
4. Langer O. Oral hypoglycemic agents in pregnancy: their time has come. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 12: 376-383. Acesso em in: PubMed; PMID: 12683647.
5. Garcia-Bournissen F, Feig D, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drug. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42: 303-313. Acesso em in: PubMed; PMID: 12648023.
6. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med*. 2000; 17: 507-511. Acesso em in: PubMed; PMID: 10972579.
7. Sutherland H, Bewsher P, Cormack J, Hughes C, Russel G, Stowers J. Effect of moderate dosage of chlorpropamide in pregnancy on fetal outcome. *Arch Dis Child* [periódico online]. 1974 [acesso em: 25 out. 2009]. 49: 283-291. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1648755/pdf/archdisch00854-0043.pdf>
8. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales OA. Comparison of glyburide and Insulin in women with Gestational Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* [periódico online]. 2000 [acesso em: 10 set. 2009]. 343: 1134-1138. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/16/1134>
9. Silva J, Bertini A, Taborda W, Becker F, Beber F, Aquim G, Viese J. Glibenclamida no Tratamento do Diabetes Melito Gestacional em Estudo Comparado à Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* [periódico online]. 2007a [acesso em: 12 set. 2009]. 51: 541-546. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000400007&lng=pt&nrn=iso
10. Moore LE, Briery CM, Clokey D, Martin RW, Williford NJ, Bofill JA, Morrison JC. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med*. 2007 Nov; 52: 1011-1015. Acesso em in: PubMed; PMID: 18161398.
11. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* [periódico online]. 2008 May 8 [acesso em: 11 set. 2009]. 358: 2003-2015. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/19/2003>
12. 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*. 2009 Aug; 26: 798-802. Acesso em in: PubMed; PMID: 19709150.
13. Silva JC, Scheidt MB, Heinen A, Watanabe CW, Polleto F, Bertini AM. Diabetes Melito Gestacional: dose ideal de insulina utilizada durante o terceiro trimestre de gestação e resultados perinatais. *Arq Cat Med* [periódico online]. 2008a [acesso em: 20 out. 2009]. 37: 76-80. Disponível em: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/616.pdf>
14. Slagle M. Diabetes mellitus. Medication update. *South Med J*. 2002 Jan; 95: 50-55. Acesso em in: PubMed; PMID: 11827245.
15. Bertini A, Silva J, Taborda W, Becker F, Beber F, Viesi J, Aquim G, Ribeiro T. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med*. 2005 May 20; 33: 519-523. Acesso em in: PubMed; PMID: 11827245.
16. Zarate A, Ochoa R, Hernandez M, Basurto L. Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy. *Ginecol Obstet Mex*. 2000 Jan; 68: 42-45. Acesso em in: PubMed; PMID:

- 10774102.
17. Koren G. Glyburide and fetal safety: transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol*. 2001; 3: 227-229. Acesso em in: PubMed; PMID: 11390165.
 18. Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia*. 1979 Apr; 16: 241-245. Acesso em in: PubMed; PMID: 428695.
 19. Silva JC, Heinen A, Scheidt MB, Marcondes MAO, Bertini AM. Tratamento do diabetes mellitus gestacional com glibenclamida: fatores de sucesso e resultados perinatais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [periódico online]*. 2007b [acesso em: 22 de out. 2009]. 29: 555-560. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n11/a02v2911.pdf>
 20. Silva JC, Vasconcelos C, Carvalho L, Barreto Neto I, Melo M, Bertini A. Associação de glibenclamida e insulina no tratamento do diabetes melito gestacional. *Endocrinologia e Diabetes, Clínica e Experimental*. 2008b; 8: 884-887.
 21. Reece E, Honko C, Miodovnik M, Langer O. A Consensus Report of the Diabetes in Pregnancy Study Group of North America Conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 12: 364. Acesso em in: PubMed; PMID: 12683645.
 22. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Oct; 195: 1081-1085. Acesso em in: PubMed; PMID: 16824464.
 23. Stage E, Ronneby H, Damm P. Lifestyle change after gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Jan; 63: 67-72. Acesso em in: PubMed; PMID: 14693414.
 24. Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T, Ronnema T. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. *Rev Diabet Stud [periódico online]*. 2008 [acesso em: 22 set. 2009]. 5: 95-101. Disponível em: http://www.soc-bdr.org/content/rds/archive/5/2_summer/original_data/treatment_of_gestational_diabetes/index_en.html?showfulltext=1
 25. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med*. 2004a Aug; 21: 829-836a. Acesso em in: PubMed; PMID: 15270785.
 26. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 113: 193-205. Acesso em in: PubMed; PMID: 19104375.
 27. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3): CD003395. Acesso em in: PubMed; PMID: 1958834.
 28. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donth MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan; 90: 501-506. Acesso em in: PubMed; PMID: 15483097.
 29. Remedi MS, Nichols CG. Chronic antidiabetic sulfonylureas in vivo: reversible effects on mouse pancreatic beta-cells. *PLoS Med*. 2008 Oct; 5(10): e206. Acesso em in: PubMed; PMID: 18959471.
 30. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod [periódico online]*. 2004b Jun [acesso em: 15 set 2009]. 19: 1323-1330. Disponível em: <http://humrep.oxfordjournals.org/cgi/content/full/19/6/1323>