

Glibenclamida no Tratamento do Diabetes Melito Gestacional em Estudo Comparado à Insulina

RESUMO

Objetivos: Estudar a glibenclamida no tratamento do diabetes melito gestacional (DMG) e sua repercussão no peso e na glicemia do recém-nascido (RN), em comparação com a insulina. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado e aberto, realizado entre 1º de outubro de 2003 e 8 de março de 2005. Foram sujeitas 72 gestantes com DMG que necessitaram de terapêutica complementar, sendo randomizadas em dois grupos: insulina e glibenclamida. **Resultados:** As características gerais nos grupos não apresentaram diferença estatística, com exceção dos resultados do TTOG 75 g, que apresentaram valores maiores no grupo da glibenclamida ($p= 0,02$). As glicemias médias maternas não apresentaram diferença. Seis (18,75%) gestantes atingiram a dose máxima de glibenclamida sem o controle glicêmico. O peso dos RNs foi maior no grupo tratado com glibenclamida ($p= 0,01$), com diferença na incidência de macrossômico ($p= 0,01$). A hipoglicemia neonatal estava mais presente ($p= 0,01$) nos RNs do grupo da glibenclamida, porém com apenas um caso de hipoglicemia persistente. **Conclusão:** A glibenclamida pode ser a droga de escolha para tratamento do DMG na maioria das pacientes. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/4:541-546**)

Descritores: Diabetes gestacional; Glibenclamida; Tratamento; Hipoglicemiantes orais

ABSTRACT

Glibenclamide in the Treatment for Gestational Diabetes Mellitus in a Compared Study to Insulin.

Objectives: To study glibenclamide as a treatment for gestational diabetes mellitus (GDM) and its impact on newborn birth weight and neonatal glycemia as compared to insulin. **Methods:** A randomized and open-label clinical trial, conducted from October 1st, 2003 to March 8, 2005. Seventy-two pregnant women with gestational diabetes mellitus requiring drug therapy were randomized and allocated into two groups – insulin and glibenclamide. **Results:** The general characteristics in both groups were similar, except for the results of the 75 g OGTT, which were higher in the glibenclamide group ($p= 0.02$). Maternal fasting and postprandial glucose levels presented no difference. Six (18.75%) pregnant women received the maximum dose of glibenclamide with no glycemic control. The birth weight was higher in the group treated with glibenclamide ($p= 0.01$), and the incidence of macrosomic newborns statistically different ($p= 0.01$). Neonatal hypoglycemia was more frequent ($p= 0.01$) in newborns of glibenclamide group, with one single case of persistent hypoglycemia. **Conclusion:** Glibenclamide can be the first line drug for glycemic control in most GDM patients. The birth weight and incidence of hypoglycemia were higher in the glibenclamide group, but with one single case of persistent hypoglycemia that required intravenous infusion of glucose. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/4:541-546**)

Keywords: Gestational diabetes; Glyburide; Treatment; Hypoglycemic drugs

artigo original

JEAN C. SILVA
ANNA M. BERTINI
WLADIMIR TABORDA
FELIPE BECKER
FERNANDA R.L. BEBBER
GABRIELA M.D.C. AQUIM
JULIANA M.Z. VIESI

Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – EPM / UNIFESP (AMB & WT), São Paulo, SP; e Maternidade Darcy Vargas, Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE (JCS, FB, FRLB, GMDCA & JMZY), Joinville, SC.

Recebido em 29/05/06
Revisado em 26/10/06
Aceito em 17/11/06

O TRATAMENTO DO DIABETE melito gestacional (DMG) durante a gestação visa a um bom controle glicêmico. Quando ocorre falha na obtenção do controle glicêmico com dieta, associada ou não a exercícios físicos, está indicada a insulino-terapia (1).

Estima-se que entre 15 e 60% das gestantes com DMG necessitam de tratamento com insulina (2,3).

A insulina é uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, porém cara, inconveniente e necessita de habilidade para manuseio. Muitos autores não recomendam o uso das sulfonilurêias durante a gestação, devido ao aumento na incidência de anomalias fetais e de hipoglicemia neonatal. Essa recomendação é baseada, principalmente, em estudos realizados com pequenas amostras, feitos antes que drogas novas como a glibenclamida estivessem disponíveis (4).

Langer e cols., em um ensaio clínico randomizado com mais de 400 gestantes, demonstraram que a glibenclamida não cruza a barreira placentária, não altera os níveis de insulina fetal, não está associada a aumento da mortalidade perinatal e tem os resultados perinatais iguais às pacientes tratadas com insulina (4). Vários autores encontraram bons resultados com a utilização da glibenclamida no tratamento do DMG (4-6).

A incidência de DMG em mulheres com mais de 20 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS), é de 7,6% (7). Devido ao grande número de usuárias de insulina entre estas gestantes, uma opção mais barata, simples e de fácil aceitação, como o uso de terapêutica oral, torna-se um grande atrativo não só para a saúde pública como para toda a comunidade médica (8).

Os objetivos do nosso estudo são avaliar a eficácia da glibenclamida no tratamento do DMG, no controle glicêmico materno, comparativamente com a insulino-terapia, e observar as repercussões neonatais de seu uso sobre o peso e a glicemia do recém-nascido (RN).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico prospectivo randomizado aberto. Os sujeitos desse estudo foram as gestantes com diagnóstico de DMG que necessitaram de tratamento complementar à dietoterapia e à atividade física, sendo randomizadas em dois grupos, com estratégias terapêuticas distintas: insulina e glibenclamida.

O estudo foi realizado na Maternidade Darcy Vargas (MDV), em Joinville, SC, que possui um serviço multidisciplinar de atendimento a gestantes portadoras de diabetes, contando com nutricionista, fisioterapeuta, psicóloga, enfermeiras e obstetras. O período do estudo foi de 1º de outubro de 2003 até 8 de março de 2005.

Foram incluídas no estudo gestantes com idade mínima de 18 anos e diagnóstico de DMG estabelecido pelo TTOG 75 g, segundo orientações do Ministério da Saúde (7), que necessitaram de terapêutica complementar à dietoterapia e à atividade física para controle glicêmico, com idade gestacional no momento da inclusão no estudo entre 11 e 33 semanas, apresentando feto único sem malformação e ausência de outras patologias que interfeririam nos resultados perinatais e na terapêutica hipoglicêmica.

Foram excluídas gestantes que solicitaram a exclusão, que apresentaram durante o tratamento alguma patologia que pudesse interferir na terapêutica hipoglicêmica, que tiveram seu parto domiciliar ou em outra instituição.

O acompanhamento da paciente foi realizado com dieta, monitorada por nutricionista, que estabeleceu uma dieta individualizada para cada paciente, baseada em peso, altura e idade gestacional.

Após três a sete dias do início da dieta, as pacientes realizaram um perfil glicêmico, com determinação da glicemia em jejum, 2 horas após o café, 2 horas após o almoço e 2 horas após o jantar. Os valores máximos (VM) aceitáveis de glicemia foram, respectivamente, 90, 100, 100 e 100 mg/dl (9). Estando o perfil glicêmico alterado, foi oferecido à gestante sua participação no trabalho. As mensurações das glicemias foram realizadas através do método enzimático automatizado, no aparelho Airomi 200®, da Winner.

A aleatorização das gestantes foi feita através de envelopes que continham uma folha com o grupo de tratamento para o qual a paciente foi designada. Um grupo utilizou insulina conforme rotina do serviço e o outro utilizou glibenclamida.

Todas as gestantes do grupo da insulina foram internadas para aprender sobre sua utilização por um período de 24 horas. A dose de insulina inicial foi calculada conforme peso atual e idade gestacional determinada pelo seu 1º exame ultrassonográfico obstétrico, associada à data da última menstruação (0,7 UI/kg no 1º trimestre, 0,8 UI/kg no segundo trimestre e 0,9 UI/kg no terceiro trimestre) (2). Utilizou-se insulina humana de ação rápida (regular) antes das principais refeições e de ação lenta (NPH) ao deitar, em doses iguais (10).

Já as gestantes que utilizaram glibenclamida iniciaram seu tratamento ambulatorialmente. A dose inicial foi de 5 mg, aumentando entre 2,5 e 5 mg de 7/7 dias até o controle glicêmico, com dose máxima de 20 mg/dia. Caso a dose máxima fosse atingida sem a obtenção do controle, a terapia seria substituída por insulino-terapia, iniciando seu uso conforme as gestantes do primeiro grupo (4).

No ambulatório, as pacientes colhiam amostras de sangue para determinação da glicemia de jejum e duas horas pós-prandial, além de cetonúria a cada consulta. Os valores aceitos como normais foram de 60-90 mg/dl em jejum, de 60-120 mg/dl 1 hora pós-prandial e de 70-100 mg/dl às 3 horas da manhã (11). Se algum valor estivesse alterado, foram coletadas novas amostras de sangue às 17 e 19 horas para completar o perfil glicêmico e reajustar a dose do tratamento selecionado. Se a cetonúria estivesse positiva, a

paciente era encaminhada à nutricionista para ajuste da sua dieta individual.

Na MDV sugere-se a interrupção da gestação com 39 semanas para as pacientes que necessitaram de tratamento complementar à dieta. A interrupção da gestação ficou a cargo do obstetra plantonista da instituição. Foi utilizada insulina conforme glicemia capilar periférica durante o trabalho de parto, conforme rotina do serviço (12).

Os dados maternos avaliados foram: idade, paridade, índice de massa corporal pré-gravídico, ganho de peso durante a gestação, valores do teste diagnóstico, idade gestacional de inclusão no estudo, tratamento utilizado (hipoglicemiante oral ou insulina), doses utilizadas no tratamento, valores das glicemias em jejum e pós-prandiais avaliados sete dias após o início do tratamento complementar e durante o tratamento ambulatorial, idade gestacional de término da gravidez e via de parto.

Os RNs foram avaliados durante o período de internação no pós-parto, sendo esta inferior a 48 horas. Os dados avaliados do recém-nascido foram: idade gestacional calculada pelo método do Capurro, peso ao nascer, Apgar no 1º e 5º minutos após no nascimento e glicemia capilar periférica (GCP).

Em relação aos dados avaliados, quanto ao peso, macrossomia é o termo empregado para pesos ao nascimento maior que 4.000 g, enquanto RN grande para a idade gestacional (GIG) é aquele acima do percentil 90 em curva de crescimento (13). Já a GCP foi realizada em todos os recém-nascidos na 1ª, 3ª e 6ª horas pós-nascimento, sendo que hipoglicemia foi considerada quando a glicemia estivesse menor que 40 mg/dl.

Os recém-nascidos portadores de hipoglicemia neonatal foram conduzidos com leite materno. Os casos sintomáticos, com valores inferiores a 20 mg/dl, e aqueles refratários à complementação oral foram conduzidos com glicose endovenosa.

O tamanho amostral foi baseado na glicemia materna, no peso e na glicemia do RN, para um poder de 90% e uma significância de 5% (14). Os cálculos estatísticos foram realizados pelo *software* SPSS versão 11.0.

Este estudo foi conduzido de acordo com as regulamentações locais para boa prática clínica, especificamente a Resolução Nacional 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (15). A pesquisa foi realizada após autorização da Comissão de Ética e Pesquisa da citada instituição. A participação da gestante no estudo só foi permitida caso concordasse, após ter lido, assinado e datado o termo de consentimento informado. A confidencialidade das pacientes foi mantida na publicação dos resultados do estudo.

O pesquisador ou os colaboradores foram responsáveis por fornecer informações às pacientes. Nenhum dos autores possui qualquer vínculo ou relação com as empresas produtoras dos equipamentos ou drogas citadas, assim como concorrentes, não recebendo qualquer tipo de auxílio.

A insulina e a glibenclamida foram fornecidas pela rede pública gratuitamente. O atendimento e os exames

foram realizados no ambulatório de gestação de alto risco da MDV mantido pelo Governo do Estado de Santa Catarina.

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, essa análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se frequências absolutas e relativas. Para a análise da hipótese de igualdade entre as médias dos dois grupos, utilizou-se o teste t de Student. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para se comparar proporções entre os dois grupos, utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, indicado quando frequências esperadas são menores do que 5 (16).

RESULTADOS

Durante o período do estudo foram selecionadas 72 gestantes e, destas, excluídas quatro: uma teve seu parto em outro hospital, outra domiciliar, a terceira solicitou a exclusão e a última apresentou um quadro asmático, necessitando de corticoterapia, sendo trocada a terapia.

As características gerais nos grupos não apresentaram diferença estatística quanto à idade ($p= 0,18$), número de gestações anteriores ($p= 0,55$), IMC pré-gestacional ($p= 0,78$), ganho de peso durante a gestação ($p= 0,16$), idade gestacional de inclusão no estudo ($p= 0,41$), via de parto ($p= 0,33$) e idade gestacional no momento do parto ($p= 0,24$) (tabela 1).

Os valores do TTOG 75 g nos dois grupos não apresentaram diferença nos valores coletados em jejum e 2 horas após a ingestão de glicose. Os valores excederam 125 mg/dl em jejum e/ou 199 mg/dl 2hs em cinco pacientes, todas do grupo da glibenclamida ($p= 0,02$).

Seis (18,75%) gestantes do grupo da glibenclamida necessitaram de troca da terapêutica para insulino-terapia por terem alcançado a dose máxima de medicação oral sem o controle glicêmico. Nenhuma gestante necessitou de internação hospitalar por hipoglicemia.

A média das glicemias em jejum e pós-prandial, colhidas após o sétimo dia de tratamento e durante o tratamento ambulatorial, não apresentou diferenças em suas médias de jejum ($p= 0,89$) e pós-prandial ($p= 0,62$) (tabela 2).

Os pesos dos recém-nascidos foram maiores ($p= 0,012$) no grupo tratado com glibenclamida. Não houve diferença ($p= 0,10$) na incidência de recém-nascidos GIG, porém através da análise pelo teste exato de Fisher houve diferença ($p= 0,02$) na incidência de macrossomia, sendo maior no grupo tratado com glibenclamida (tabela 3).

Tabela 1. Características clínicas das 68 gestações de pacientes com DMG alocadas para diferentes formas de tratamento (médias e desvio-padrão).

	Insulina (n= 36)	Glibenclamida (n= 32)	p
Idade	29,94 (6,02)	31,62 (4,19)	0,18
Gesta	3,17 (2,16)	2,77 (1,07)	0,55
IMC	27,94 (6,81)	27,53 (5,11)	0,78
IG início	25,61 (5,87)	26,62 (4,25)	0,41
Ganho peso	10,89 (4,05)	9,56 (3,66)	0,16
Cesariana	20 (55,55%)	14 (43,75%)	0,33

Gesta: número de gestações, IMC: índice de massa corporal, IG início: idade gestacional de início do tratamento, Ganho peso: ganho de peso durante a gestação.

Tabela 2. Desfecho primário avaliado: controle glicêmico materno, glicemia média em jejum e pós-prandial, colhidas durante o tratamento, das 68 gestantes com DMG alocadas para diferentes formas de tratamento.

	Insulina (n= 36)	Glibenclamida (n= 32)	p
GJ média *	88,48 (11,45)	88,13 (8,83)	0,89
GPP média *	105,14 (17,91)	102,52 (24,89)	0,62

* média e desvio-padrão, GJ média: glicemia em jejum média, GPP média: glicemia pós-prandial média.

Tabela 3. Desfecho primário: peso e glicemia capilar periférica dos 68 recém-nascidos das gestantes com DMG alocadas para os diferentes tipos de tratamento.

	Insulina (n= 36)	Glibenclamida (n= 32)	p
Peso RN *	3082,78 (423,23)	3372,18 (501,04)	0,01
GIG **	1 (2,78%)	6 (18,75%)	0,10
Macrossômico **	0	5 (15,62%)	0,02
GCP < 30 mg/dl 1ª hora ***	0	3	0,2
GCP < 40 mg/dl 1a hora ***	1 (2,78%)	8 (25%)	0,01

* média e desvio-padrão

** número absoluto e percentagem, RN: Recém-nascido, GIG: Recém-nascido grande para a idade gestacional

*** número absoluto e percentagem, GCP: glicemia capilar

Comparando a glicemia capilar periférica (GCP) dos recém-nascidos nas três coletas (1ª hora, 3ª hora e 6ª hora após o nascimento), através da análise de variância com medidas repetidas, observamos que os grupos não apresentam diferença de comportamento ($p= 0,09$), mas apresentam diferença entre suas médias apenas na 6ª hora ($p= 0,03$). A hipoglicemia (GCP < 40 mg/dl) neonatal estava mais presente nos recém-nascidos das mães tratadas com glibenclamida ($p= 0,01$).

Três recém-nascidos do grupo da glibenclamida apresentaram GCP < 30 mg/dl. Destes, dois mantiveram-se hipoglicêmicos (GCP < 40 mg/dl) na 3ª e 6ª horas após o nascimento, porém com valores superiores a 30 mg/dl. Apenas um RN necessitou de glicose endovenosa devido à hipoglicemia, porém nenhum RN apresentou convulsão. Os outros recém-nascidos foram conduzidos com complementação oral de leite materno.

Não houve caso de hipoglicemia neonatal nos recém-nascidos prematuros: 3 (8,33%) do grupo tratado com insulina, 3 (9,37%) com glibenclamida, tampouco nos 4 recém-nascidos PIG (11,11%), todos do grupo tratado com insulina. Nenhum RN sofreu toco-traumatismo e não houve óbito perinatal.

DISCUSSÃO

Além do custo elevado da insulinoterapia, para um país pobre como o nosso, temos a alta complexidade em relação ao seu uso e a rejeição das pacientes pelo tratamento. Uma opção mais barata, simples e de fácil aceitação, como o uso de terapêutica oral, torna-se de grande interesse, não só para a saúde pública como para toda a comunidade médica. Com isso, está crescendo o número de estudos com o uso dos hipoglicemiantes orais para o tratamento do DMG.

O controle glicêmico é de especial importância para a redução das complicações perinatais (17). A eficácia da glibenclamida sobre o controle glicêmico pode ser avaliada pelas glicemias médias, em jejum e pós-prandial, que demonstraram resultados semelhantes à insulina. Neste estudo, o controle glicêmico com a glibenclamida foi alcançado em 81,25% das gestantes, sendo que outros autores também obtiveram na maioria das pacientes, nos quais entre 77 e 96% das gestantes não necessitaram a troca da terapêutica para insulinoterapia (4,6,18-20).

Neste estudo, foram randomizados ao acaso os cinco casos com valores mais altos no TTOG 75 g, para o grupo da glibenclamida ($p= 0,02$). Alguns

autores sugerem que os níveis glicêmicos baixos no teste diagnóstico podem selecionar a paciente que atingirá o controle com a glibenclamida (20).

O peso médio dos recém-nascidos foi maior ($p=0,012$) no grupo da glibenclamida (3.384,70 g) que no da insulina (3.082,78 g), ambos adequados. Outros autores não encontraram em seus estudos diferença no peso fetal entre o grupo que utilizou glibenclamida e insulina. Esses autores encontraram, em suas usuárias de glibenclamida, um peso médio oscilando entre 3.345 g e 3.441 g (5,6,21).

Não houve diferença ($p=0,10$) na incidência de GIG, 2,78% e 18,75%, nos grupos da glibenclamida e insulina respectivamente. Alguns autores encontraram incidências semelhantes nos dois grupos, valores entre 12 e 19% (4,18).

O significativo aumento no número de casos de macrossomia no grupo tratado com glibenclamida ($p=0,02$), em relação ao grupo tratado com insulina, também foi o encontrado por outros autores (21). De forma contrária, alguns autores apontaram maior incidência de macrossomia (41%) no grupo da insulina (6,18), e menor em seu grupo tratado com a medicação oral (27%), ambas incidências maiores que a encontrada em nosso estudo no grupo da glibenclamida (15,62%) e em outros estudos com valores semelhantes ao nosso (18). Langer e cols. não encontraram diferença nos dois grupos, verificando incidência menor que a nossa (7%) (4).

O crescimento excessivo fetal pode aumentar a morbidade fetal no momento do parto, como a distócia de ombro, com lesão de plexo braquial, e o aumento na taxa de cesariana (22). Não encontramos toco-traumatismo e a incidência de cesariana não foi diferente nos dois grupos.

A hipoglicemia neonatal ocorreu em maior número ($p=0,01$) no grupo da glibenclamida (25%). Com resultado semelhante, alguns autores também encontraram uma maior incidência dessa morbidade neste grupo (26,7%) (6). Langer e cols. não encontraram diferença na incidência de hipoglicemia neonatal (9%) (4). No nosso grupo tratado com glibenclamida, um RN (3,1%) apresentou a forma severa, necessitando de soro glicosado endovenoso. Nenhum RN apresentou convulsão. Outros autores não encontraram nenhum caso de hipoglicemia severa nas gestantes tratadas com glibenclamida (5).

Finalmente, com resultados clínicos obtidos em nosso estudo, sem considerar aspectos econômicos e facilidade de manuseio, concluímos que a glibenclamida emerge como uma opção ao trata-

mento do DMG. Mesmo observando que a glibenclamida, em nossa população, não foi a melhor opção para todas as gestantes, existe uma grande maioria que se beneficiaria do seu uso. Assim, novos estudos são necessários para a identificação das características epidemiológicas e clínicas do grupo que se beneficiaria da droga, com melhores resultados e menores índices de complicações neonatais.

REFERÊNCIAS

- Bertini AM. Diabetes mellitus e gravidez. In: Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, ed. **Tratado de Obstetrícia**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. pp. 556-67.
- Honko CJ, Reece EA. Ambulatory care of the pregnant woman with diabetes. **Clin Obstet Gynecol** 1998;41(3): 584-96.
- Langer O. Oral hypoglycemic agents in pregnancy: their time has come. **J Matern Fetal Neonatal Med** 2002;12:376-83.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales ORN. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. **N Engl J Med** 2000;343(16): 1134-8.
- Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. **Diabet Med** 2000;17:507-11.
- Coetzee EJ, Jackson WPU. Oral hypoglycaemics in first trimester and fetal outcome. **S Afr Med J** 1984;65(21):635-7.
- Ministério da Saúde. Diabetes gestacional. In: Ministério da Saúde, ed. **Manual de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus**. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. pp. 24-6.
- Bertini AM, Becker F, Aquim G, Silva JC, Taborda W. O uso de agente hipoglicemiante oral no diabetes melito gestacional. **Femina** 2004;32:6.
- Bertini AM. Diabetes mellitus e gravidez. In: Rezende J, ed. **Obstetrícia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. pp. 413-22.
- Jovanovic L. Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus. **Drugs** 2004;64(13):1401-17.
- Preece R, Jovanovic L. New and future diabetes therapies: are they safe during pregnancy? **J Matern Fetal Neonatal Med** 2002;2:365-75.
- Silva JC. **Gestante diabética**. 1ª ed. Rio de Janeiro: EPUB, 2003.
- Goulart AL. Caracterização da população neonatal. In: Kopelman BI, Santos AMN, Goulart AL, Almeida MFB, Miyoshi MH, Guinsburg R, eds. **Diagnóstico e tratamento em neonatologia**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004. pp. 3-11.
- Vonesh EF, Schock MA. Sample size in multivariate analysis of repeated measurements. **Biometrics** 1986;42:601-10.
- Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**, resolução 196/96.
- Baird JD. Pregnancy and diabetes. **The Diabetes Annual/6**. Amsterdam: Elsevier; 1991. pp. 219-54.
- Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol** 2004;190(5):175-9.
- Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. **J Perinatol** 2004;10:1038.
- Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. **J Matern Fetal Neonatal Med** 2004;1(15):51-5.
- Fines V, Moore T, Castle S. A comparison of glyburide and insulin treatment in gestational diabetes mellitus on infant birth weight and adiposity. **Am J Obstet Gynecol** 2003;189:108-12.

21. Lim JM, Tayob Y, O'Brien PM, Shaw RW. A comparison between the pregnancy outcome of women with gestational diabetes treated with glibenclamide and those treated with insulin. **Med J Malaysia** 1997;4(52):377-81.
22. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. **Obstet Gynecol** 1997;(90):869-73.

Endereço para correspondência:

Jean Carl Silva
Rua Oscar Schneider 205, casa 10
89203-050 Joinville, SC
Fax: (47) 422-6912
E-mail: jeancs01@terra.com.br