

JEAN CARL SILVA¹

AMANDA HEINEN²

MARIANA BENEDET SCHEIDT²

MARINA ABREU DE OLIVEIRA MARCONDES³

ANNA MARIA BERTINI⁴

Tratamento do *diabetes mellitus* gestacional com glibenclamida – fatores de sucesso e resultados perinatais

Gestational diabetes mellitus management with glyburide – factors of success and perinatal outcomes

Artigos originais

Palavras-chaves

Diabetes gestacional/quimioterapia
Glibureto/uso terapêutico
Resultado da gravidez

Keywords

Diabetes, gestacional/drug therapy
Glyburide/therapeutic use
Pregnancy outcome

Resumo

OBJETIVO: identificar os fatores relacionados ao sucesso no tratamento do *diabetes mellitus* gestacional (DMG) com a glibenclamida e avaliar os resultados perinatais. **MÉTODOS:** estudo longitudinal, prospectivo, no qual foram incluídas, no período de agosto de 2005 até julho de 2006, 50 gestantes portadoras de DMG, que necessitaram de terapêutica complementar à dietoterapia e à atividade física, com feto apresentando circunferência abdominal (CA) normal à ultrasonografia (abaixo do percentil 75). Foi mantida a glibenclamida até o parto, enquanto o controle glicêmico estivesse adequado e a CA fetal normal, sendo considerado um sucesso terapêutico. Na falta de controle glicêmico ou a CA fetal alterada, a terapêutica foi substituída por insulino terapia, sendo considerada falha terapêutica. As gestantes foram divididas em dois grupos: um que obteve sucesso com a terapêutica (n=29) e outro, falha (n=21). Os resultados avaliados foram: sucesso terapêutico, características maternas e resultado perinatal. **RESULTADOS:** dos casos analisados, 58% obtiveram sucesso com a glibenclamida. Não foi encontrada diferença ($p>0,05$) nos dois grupos quanto à idade materna, valores das glicemias no teste de tolerância oral à glicose com 75 g, índice de massa corpórea (IMC) materno, número de consultas no pré-natal e número de gestações anteriores. Ajustando-se a um modelo de regressão logística, encontramos que as gestantes com sucesso terapêutico tiveram o diagnóstico mais tardio ($p=0,02$) e menor ganho de peso durante a gestação ($p<0,01$). O resultado perinatal não diferiu nos dois grupos. **CONCLUSÕES:** as gestantes com diagnóstico mais tardio e com menor ganho de peso tiveram mais chance de obter sucesso no tratamento do DMG com a glibenclamida. A falha na tentativa de utilização da glibenclamida não alterou o resultado perinatal.

Abstract

PURPOSE: to identify the factors related to successful gestational *diabetes mellitus* (GDM) management with glyburide and to evaluate perinatal outcomes. **METHODS:** prospective longitudinal study including 50 pregnant women with GDM who required complementary treatment to diet and physical activity, whose fetus presented normal abdominal circumference (AC) to ultrasound ($pct<75$). Study period was August 2005 to July 2006. Ultrasonography was carried out monthly. Glyburide was used until delivery, as long as glucose control was obtained and fetal AC was normal, being thus considered therapeutically successful. In case there was no glucose control or alteration in AC, management was switched to insulin therapy, being thus considered therapeutically unsuccessful. Pregnant women were divided into two groups: one therapeutically successful (n=29) and another therapeutically unsuccessful (n=21). The results evaluated were: therapeutic success, maternal characteristics and perinatal outcome. **RESULTS:** fifty-eight percent of the cases were successfully managed with glyburide. No difference was found ($p>0.05$) in either group, with regards to maternal age, glucose values at OGTT75g, maternal body mass index (BMI), number of pre-natal consultations, number of previous pregnancies. According to the logistic model of regression used, therapeutically successful pregnant patients had had a later diagnosis ($p=0.02$) and lower weight gain during gestation ($p<0.01$). Perinatal outcome did not differ in either group. **CONCLUSIONS:** patients with later diagnosis and lower weight gain are more likely to have successful GDM management with glyburide. Unsuccessful management with glyburide did not alter the perinatal outcome.

Correspondência:

Jean Carl Silva
Rua Oscar Schneider, 205, casa 10
CEP 89203-050 – Joinville/SC
Fone: (47) 3433-9493
E-mail: jean@clinicavitaee.com.br

Recebido

08/01/2007

Aceito com modificações

13/11/2007

¹ Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil; Preceptor da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas – Maternidade Darcy Vargas – Joinville (SC), Brasil.

² Residente de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas – Maternidade Darcy Vargas – Joinville (SC), Brasil.

³ Acadêmica de Medicina da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil.

⁴ Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

A prevalência de *diabete mellitus* gestacional (DMG) depende da população estudada e do método utilizado para rastreamento e diagnóstico. No sistema público de saúde do Brasil, 7,6% das gestantes com mais de 20 anos são portadoras de DMG¹. A mortalidade perinatal é quatro vezes maior nesse grupo e a morbidade perinatal também está aumentada, com altos índices de macrossomia, tocotraumatismo e complicações metabólicas (hipoglicemia, hipocalcemia), hematológicas (bilirrubinemia, policitemia) e respiratórias²⁻⁵. Cuidados especiais no pré-natal, a aderência da paciente à dieta e a utilização da insulina têm reduzido a morbidade materna, assim como a morbimortalidade perinatal⁶.

O tratamento do diabetes durante a gestação visa a um controle glicêmico adequado. Quando esse controle não é alcançado com dieta, associada ou não a exercícios físicos, está indicada a insulinoterapia^{2,3,5}. Estima-se que cerca de 15 a 60% das pacientes com diagnóstico de DMG necessitam de tratamento com insulina^{3,7}.

A insulina é uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, porém cara e inconveniente. Uma terapêutica com maior facilidade de uso aumentaria a adesão das pacientes ao tratamento. Anti-hiperglicemiantes orais, como as sulfonilurêias, destacam-se como uma boa alternativa^{2,7}.

Muitos pesquisadores questionam o uso das sulfonilurêias durante a gestação. A contra-indicação para o uso dessa classe de anti-hiperglicemiantes orais na gestação foi baseada em relatos de casos e estudos com pequenas amostras, que sugeriam efeitos adversos para o desenvolvimento do feto. Esta recomendação foi baseada principalmente em estudos realizados anteriormente à disponibilidade de drogas novas, como a glibenclamida, sulfonilurêia de segunda geração⁷.

As sulfonilurêias de primeira geração atravessam a barreira placentária em grande quantidade e causam problemas neonatais, sendo contra-indicadas na gravidez e, atualmente, classificadas como classe C². Desde que novos estudos demonstraram que as sulfonilurêias de segunda geração atravessam a barreira placentária em menor percentagem que as de primeira geração, a glibenclamida foi o único anti-hiperglicemiante oral testado em um estudo randomizado e controlado⁷.

Os primeiros estudos com hipoglicemiantes orais mostraram péssimos resultados com o uso de clorpropamida (sulfonilurêia de primeira geração), porém consideraram ser mais aceitável que os maus resultados fossem devido ao mau controle glicêmico do que pela ação da droga⁸. Outros autores também concordam com a opinião de que o controle glicêmico adequado – e não o tipo de terapia – está relacionado a bons resultados perinatais^{3,4,9,10}.

Em outro estudo randomizado, foi demonstrado que não existe associação entre anti-hiperglicemiantes orais e malformações fetais, concluindo que as sulfonilurêias são seguras na gestação¹¹.

Já foi demonstrado, em estudo com modelo de placenta humana, que a transferência da glibenclamida por meio da barreira placentária é insignificante. A concentração da droga no feto não ultrapassa mais do que 1 a 2% da concentração materna¹². Além disso, a meia-vida para eliminação da droga é rápida – cerca de quatro horas –, justificando a não detecção no sangue fetal logo após o parto^{12,13}.

A ação principal da glibenclamida é aumentar a secreção de insulina, diminuindo a produção hepática de glicose, o que resulta em reversão da hiperglicemia e, indiretamente, em aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina^{6,7,9,14}.

Após avaliação em um estudo de caso-controle, pesquisadores concluíram que a glibenclamida é segura em toda a gravidez, inclusive no primeiro trimestre, resultando em excelente controle glicêmico¹⁵. Jacobson et al.¹⁶ publicaram estudo no qual observaram controle glicêmico com uso de glibenclamida superior ao uso de insulina, sendo que a taxa de falha da terapêutica com glibenclamida foi baixa – aproximadamente 12%¹⁶.

É notório que diversos autores têm reconhecido a glibenclamida como droga de escolha no tratamento do DMG. O baixo custo e a maior aderência da paciente ao tratamento consolidam a necessidade de efetivar cada vez mais o seu uso pela comunidade médica^{3,4,5,9}.

A glibenclamida não é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA). Portanto, é necessário que mais estudos sobre essa droga sejam realizados e publicados.

A taxa de sucesso do uso da glibenclamida varia muito entre os estudos, provavelmente pelo uso de protocolos e doses diferentes e pelas variáveis da paciente (como severidade da doença e etnia)⁷. Estudos recentes têm associado a falha do tratamento com glibenclamida a algumas características clínicas das gestantes, como idade avançada, obesidade, diagnóstico precoce no pré-natal e níveis elevados de glicemia de jejum e de glicemia pós-sobrecarga¹⁷⁻²⁰.

O objetivo principal da presente pesquisa foi determinar quais fatores estão relacionados à maior taxa de sucesso no tratamento do DMG com glibenclamida. Os objetivos secundários foram observar as características de cada população (a que obteve sucesso e a que necessitou troca de terapêutica) e analisar os resultados perinatais.

Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, caso-controle. Foram sujeitos deste estudo gestantes com diagnóstico de DMG que necessitaram de tratamento

complementar à dietoterapia e à atividade física. O estudo foi realizado na Maternidade Darcy Vargas (Maternidade Darcy Vargas), que atende exclusivamente a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), localizada na cidade de Joinville (SC), Brasil. A Maternidade Darcy Vargas possui um serviço multidisciplinar de atendimento a gestantes portadoras de diabetes, contando com nutricionista, psicóloga, enfermeira e obstetra. O período do estudo foi de agosto de 2005 a julho de 2006.

O diagnóstico de DMG foi estabelecido nas seguintes situações: uma glicemia de jejum para rastreamento e o teste de tolerância oral à glicose com 75 g (TOTG 75 g) para diagnóstico, seguindo orientações do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente utilizada pela rede pública da cidade¹. Os valores utilizados para diagnóstico de DMG foram glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dL e glicemia duas horas após 75 gramas de glicose maior ou igual a 140 mg/dL.

Os critérios de inclusão para este estudo foram: gestantes com idade gestacional no momento do diagnóstico entre a 11 e a 33ª semanas, com gestação única, com mais de cinco consultas no serviço, sem comorbidade que pudesse interferir na terapêutica ou no resultado perinatal, com feto apresentando circunferência abdominal (CA) à ultra-sonografia abaixo do percentil 75 e sem malformação. Cada paciente recebeu e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde²¹.

As pacientes foram acompanhadas por nutricionista, sendo este profissional incumbido de estabelecer uma dieta individualizada para cada paciente, baseada em peso, altura e idade gestacional. Após três a sete dias com dieta e atividade física prescritas, as pacientes foram submetidas a um perfil glicêmico, com determinação da glicemia em jejum, uma hora após o café, uma hora após almoço e uma hora após o jantar. Os valores aceitáveis das glicemias foram, respectivamente, 90, 120, 120 e 120 mg/dL. Com dois ou mais valores alterados, foi oferecida a participação no estudo.

A cada consulta, foram coletadas amostras de sangue para determinação da glicemia de jejum e uma hora após o café. Quando um dos pontos ou ambos estavam alterados, foram coletadas novas amostras de sangue uma hora após o almoço e o jantar para completar o perfil glicêmico e reajustar a dose da glibenclamida. As mensurações das glicemias foram baseadas na glicemia capilar periférica (GCP).

A CA fetal foi avaliada mensalmente por meio de ultra-sonografia, pela média de três medidas obtidas ao nível do estômago, veia umbilical e fígado. O percentil da CA fetal pela idade gestacional foi calculado conforme Hadlock et al.²².

Para as gestantes com indicação para insulino terapia foi oferecida a participação no estudo. A glibenclamida foi iniciada ambulatorialmente. A dose inicial foi 5 mg, aumentando 5 mg a cada sete dias até o controle glicêmico, com dose máxima de 20 mg ao dia. Quando atingida a dose máxima sem a obtenção do controle glicêmico ou se a CA fetal ultrapassasse o percentil 75 pela ultra-sonografia, a terapia era substituída por insulino terapia.

Para este estudo foram criados dois grupos: um denominado Grupo Sucesso, que obteve bom controle glicêmico com o uso de glibenclamida, e outro denominado Grupo Falha, que necessitou substituir o tratamento por insulino terapia. O preenchimento do formulário de coleta foi realizado no período pós-parto. Todas as informações foram obtidas por meio da ficha clínica e da carteirinha de pré-natal da paciente. Nesta instituição, adotou-se a interrupção da gestação na 39ª semana.

Os dados maternos avaliados foram: idade, paridade, idade gestacional de chegada, índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional, ganho de peso, glicemia de jejum, TOTG e número de consultas. Os resultados perinatais coletados foram: via de parto, peso do recém-nascido, frequência de fetos macrossômicos (>4.000 g), glicemias da primeira, terceira e sexta horas do recém-nascido e frequência de hipoglicemia.

O controle de GCP foi realizado em todos os recém-nascidos na primeira, terceira e sexta horas pós-nascimento. Foi considerada hipoglicemia quando os níveis de glicose fossem inferiores a 40 mg/dL.

Os dados coletados foram armazenados no programa Microsoft Excel, sendo que as variáveis foram inicialmente analisadas descritivamente. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absoluta e relativa; para as quantitativas, foram observados os valores mínimo e máximo e calculados os valores de média, desvio padrão e mediana.

Para se testar a homogeneidade dos grupos de eventos em relação às proporções, foi utilizado o teste exato de Fisher²³ e, para se testar a homogeneidade dos grupos de eventos em relação às médias, foi utilizado o teste *t* de Student²³; quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney²³. Para a análise da associação entre eventos e os outros fatores foi utilizado o modelo de regressão logística²⁴ com processo de seleção de variáveis “stepwise”. Para este ajuste, foram selecionadas as variáveis que, na análise univariada, apresentaram $p < 0,10$. Pontos de corte foram obtidos através da curva ROC (receiver-operating characteristic curves). Todos os testes foram realizados admitindo-se o nível de significância de 5%.

A realização deste trabalho foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Darcy Vargas.

Resultados

No período de agosto de 2005 a julho de 2006, 50 gestantes foram incluídas no estudo. Do total de 50 pacientes, 29 (58%) obtiveram sucesso com o uso da glibenclamida como tratamento, atingindo adequado controle glicêmico, e 21 pacientes (42%) necessitaram trocar o tratamento para insulinoterapia – 15 pacientes (30%) por terem atingido a dose máxima sem controle glicêmico (20 mg), quatro (8%) por controle glicêmico inadequado e CA fetal acima do percentil 75 e duas (4%) apenas por CA fetal acima do percentil 75.

As características gerais dos grupos (Tabela 1) não apresentaram diferença estatística quanto à idade materna ($p=0,25$), número de gestações anteriores ($p=0,35$) e IMC pré-gestacional ($p=0,22$).

Tabela 1 - Características clínicas do Grupo Falha (troca da terapia por insulina) e do Grupo Sucesso (controle adequado com glibenclamida) no tratamento do diabetes mellitus gestacional.

	Grupo Falha (n=21)	Grupo Sucesso (n=29)	Valor de p
Idade materna (anos)	31,8±6,6	29,6±6,5	0,25
IMC pré-gestacional (kg/m ²)	29,1±6,4	26,9±5,1	0,22
Paridade*	3,2±2,3	2,5±1,4	0,35
IG chegada (semanas)	19,7±5,8	24,2±7,3	0,02
Glicemia de jejum (mg/dL)	99,7±12,5	99,9±18,7	0,95
TOTG 75g/2h (mg/d)	160,1±20,7	162,5±29,5	0,74
Ganho de peso (kg)	12,5±4,8	8,2±3,7	0,003
Número de consultas*	13,0±5,8	9,9±6,2	0,058

IMC=índice de massa corpórea; IG=idade gestacional; TOTG 75 g/2 h: valor da glicemia de duas horas no teste oral de tolerância à glicose com 75 g. Média e desvio padrão.

Teste *t* de Student para todas as variáveis, exceto paridade e número de consultas.

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Tabela 2 - Resultados perinatais do Grupo Falha e do Grupo Sucesso no tratamento do diabetes mellitus gestacional com glibenclamida.

	Grupo Falha (n=21)	Grupo Sucesso (n=29)	Valor de p
Glicemia primeira hora	60,7±15,9	55,6±21,9	0,41
Glicemia terceira hora	63,9±16,6	61,9±16,9	0,72
Glicemia sexta hora	68,5±11,6	66,9±23,5	0,79
Peso RN (g)	3.274,0±373,8	3.136,0±557,5	0,33
GIG*	1/21 4,7%	2/29 6,8%	1,0
Hipoglicemia neonatal*	1/21 4,7%	6/29 20,6%	0,21
Cesárea**	13/21 62,0%	18/29 62,1%	0,99

RN=recém-nascido; GIG=grande para idade gestacional.

Média e desvio-padrão ou frequência absoluta e relativa. Teste *t* de Student para todas as variáveis, exceto GIG, hipoglicemia e cesárea.

*Teste exato de Fischer.

** χ^2 .

Os valores de TOTG 75 g nos dois grupos não apresentaram diferença nos valores coletados em jejum e duas horas após a ingestão de glicose. O Grupo Sucesso apresentou glicemia de jejum média de 99,9 mg/dL e o Grupo Falha, 99,7 mg/dL, com $p=0,95$. A glicemia média duas horas após ingestão de glicose foi, respectivamente, 160,1 mg/dL e 162,5 mg/dL, com $p=0,7$ (Tabela 1).

Com relação ao ganho de peso durante a gestação, houve diferença significativa ($p=0,003$). O Grupo Sucesso apresentou ganho de peso médio de 8,2 kg, enquanto o Grupo Falha apresentou ganho de peso médio de 12,5 kg (Tabela 1). Pelo modelo da curva ROC, encontramos ponto de corte de 9 kg, ou seja, um ganho de até 9 kg durante a gestação está relacionado à maior taxa de sucesso no tratamento com glibenclamida.

Quanto à idade gestacional de inclusão no estudo, o Grupo Sucesso apresentou idade gestacional média de inclusão de 24,4 semanas e o Grupo Falha, 19,7 semanas, com $p=0,02$ (Tabela 1). Por meio do modelo da curva ROC, obtivemos valor de corte de 19 semanas, com valor preditivo positivo de 71,4%. Avaliando os dois grupos, obtivemos *Odds Ratios* 4,0 (IC95% = 1,2-13,5); assim, a chance de ocorrência de sucesso é quatro vezes maior nos casos em que a idade gestacional de chegada é maior ou igual a 19 do que quando é menor que 19 semanas.

Avaliando o número de consultas dos dois grupos, não se observou diferença significativa. O Grupo Sucesso apresentou média de 9,9 consultas e o Grupo Falha, 13,0 consultas. Pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney, obteve-se $p=0,05$ (Tabela 1).

A dose média de glibenclamida utilizada no Grupo Sucesso foi 2,5 comprimidos ao dia (DP=±1,2), com doses mínima e máxima, respectivamente, de um e quatro comprimidos. As doses necessárias foram semelhantes: sete pacientes utilizaram 5 mg ao dia, oito pacientes utilizaram 10 mg, sete precisaram de 15 mg para controle adequado e outras sete, de 20 mg.

Comparando a GCP dos recém-nascidos (primeira hora, terceira hora e sexta hora após o nascimento), observou-se que os recém-nascidos dos dois grupos não apresentaram diferença de comportamento. Na primeira hora, observou-se $p=0,41$, na terceira hora, $p=0,72$ e na sexta hora, $p=0,79$ (Tabela 2). A hipoglicemia neonatal (GCP < 40 mg/dL) foi observada em sete recém-nascidos – seis no Grupo Sucesso e um no Grupo Falha. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Pelo teste exato de Fischer, encontrou-se $p=0,2$ (Tabela 2).

O peso médio dos recém-nascidos em cada grupo também não apresentou diferença significativa, 3.200 g no Grupo Falha e 3.100 g no Grupo Sucesso. A idade gestacional média no parto foi semelhante, 37,9 semanas (DP=1,02) no Grupo Falha e 37,8 semanas

(DP=1,6) no Grupo Sucesso. A via de parto mais frequente nos dois grupos foi a cesárea. Os grupos não diferiram quanto a este parâmetro ($p=0,99$), conforme Tabela 2.

Do total de 50 recém-nascidos, apenas três foram classificados como grandes para a idade gestacional – dois no Grupo Sucesso e um no Grupo Falha. Pelo teste exato de Fisher, os grupos não diferiram nesse parâmetro ($p=1,0$), de acordo com a Tabela 2.

Discussão

O principal resultado do presente estudo foi constatar que mulheres com diagnóstico de DMG estabelecido em idade gestacional mais avançada apresentam maior chance de sucesso utilizando glibenclamida como tratamento. A idade gestacional média de diagnóstico no Grupo Sucesso foi 24,2 semanas (DP= $\pm 7,3$) e no Grupo Falha, 19,7 semanas (DP= $\pm 5,8$), com valor de $p=0,02$. Essa característica já foi relacionada a sucesso ou falha terapêutica por outros autores. Outros autores citam que gestantes com diagnóstico de DMG antes da 25ª semana apresentam risco de falha da terapia com glibenclamida oito vezes maior que as demais pacientes¹⁷; outros também relacionam o diagnóstico precoce com a falha^{19,25}. Pelo modelo da curva ROC, obteve-se valor de corte de 19 semanas para a idade gestacional. Com este valor, ao se comparar os grupos, encontra-se valor preditivo positivo de 71,4%; ou seja, acima de 19 semanas de idade gestacional, 71,4% das pacientes obtêm sucesso com a glibenclamida como tratamento no DMG. A taxa de sucesso deste estudo foi 58%. Outros pesquisadores já obtiveram taxas maiores, oscilando entre 79 e 84%¹⁷⁻¹⁹. Outra característica encontrada em nosso estudo, relacionada ao sucesso ou à falha terapêutica, foi o ganho de peso durante a gestação. O Grupo Sucesso apresentou ganho de peso médio de 8,2 kg (DP= $\pm 3,7$), enquanto o Grupo Falha obteve aumento de

peso médio de 12,5 kg (DP= $\pm 4,8$). Com o uso da curva ROC, obteve-se 9 kg de ganho de peso para o ponto de corte indicativo de sucesso terapêutico.

Concluímos, então, que um melhor controle no ganho de peso, obtido com dieta adequada e atividade física apropriada, contribui para uma maior taxa de sucesso ao uso da glibenclamida como tratamento. A diferença entre os IMC de cada grupo não mostrou ser significativa. Outros autores já analisaram esta variável, mas nenhum comprovou diferença estatística entre os grupos^{17,18}. As demais características avaliadas não mostraram diferença entre os grupos.

Quanto aos resultados perinatais observamos que os recém-nascidos dos dois grupos apresentaram valores semelhantes de glicemia na primeira, terceira e sexta horas. A diferença entre os pesos médios dos recém-nascidos não foi significativa. A frequência relativa de hipoglicemia neonatal (GCP < 40 mg/dL) no Grupo Falha foi 4,7% e no Grupo Sucesso, 20,6% – diferença também não significativa. Esses resultados mostram que o Grupo Falha, apesar da necessidade de troca terapêutica, não sofreu comprometimento nos resultados perinatais, se comparado com o Grupo Sucesso. A frequência relativa de parto cesáreo foi semelhante entre os grupos. Outros estudos publicados também citam bons resultados perinatais^{16,18}, que não observaram diferença entre os grupos ao avaliar peso ao nascimento, frequência de macrosomia e taxa de cesárea.

Conclui-se, então, que há um grupo de pacientes que apresenta maior chance de sucesso terapêutico com o uso de glibenclamida no tratamento do DMG. Neste estudo, os fatores indicadores de maior taxa de sucesso terapêutico no uso de glibenclamida foram diagnóstico da doença com idade gestacional acima de 19 semanas e ganho de peso de até 9 kg durante a gestação. Assim como outros pesquisadores, não se observou comprometimento dos resultados perinatais, fato que vem reforçar a segurança no uso desse medicamento.

Referências

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Gestação de alto risco. 3ª ed. Brasília: SPS; 2000.
2. Slocum JM, Sosa ME. Use of antidiabetes agents in pregnancy: current practice and controversy. *J Perinat Neonat Nurs*. 2002;16(2):40-53.
3. Homko CJ, Sivan E, Reece AE. Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol*. 2004;3(3):133-9.
4. Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(1):53-78.
5. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1767-72.
6. Tran ND, Hunter SK, Yankowitz J. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(6):456-63.
7. Langer O. Oral hypoglycemic agents and pregnant diabetic: "from bench to bedside". *Semin Perinatol*. 2002;26(3):215-24.
8. Sutherland HW, Bewsher PD, Cormack JD, Hughes CR, Reid A, Russell G, et al. Effect of moderate dosage of chlorpropamide in pregnancy on fetal outcome. *Arch Dis Child*. 1974;49(4):283-91.
9. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):134-9.

10. Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestman JH, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(11):1446-51.
11. Notelovitz M. Sulphonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic. *S Afr Med J*. 1971;45(9):226-9.
12. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 1):807-12.
13. Koren G. Glyburide and fetal safety: transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod toxicol*. 2001;15(3):227-9.
14. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med*. 2000;17(7):507-11.
15. Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J*. 1984;65(16):635-7.
16. 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*. 2005;193(1):118-24.
17. Kahn BF, Davies JK, Lynch AM, Reynolds RM, Barbour LA. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1303-9.
18. 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*. 2006;195(4):1090-4.
19. Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol*. 2004;24(10):617-22.
20. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1438-9.
21. Conselho Nacional de Saúde (CSN). Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução 196/96. Brasília: CNS; 1996.
22. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-33.
23. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 2nd ed. Boston: PWS; 1986.
24. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons; 1989.
25. 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;15(1):51-5.