

Willian Barbosa Sales¹
Mariana Ribeiro e Silva¹
Augusto Radünz do Amaral¹
Bruna da Silva Ferreira¹
Jean Carl Silva¹
Anna Maria Alves Bertini²

Effectiveness of metformin in the treatment of gestational diabetes mellitus

| Eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional

ABSTRACT | Introduction: *Gestational diabetes mellitus (GDM) is as a metabolic disease characterized by intolerance to glucose. GDM means diabetes that develops for the first time during pregnancy and the disease can occur in varying degrees of intensity. It has been suggested that the incidence of GDM can be reduced with the use of hypoglycemic drugs. Objective: To determine the effectiveness of metformin in the management of pregnant insulin-independent diabetes mellitus. Methods: A systematic review guided by the following question: What is the available evidence of effectiveness of metformin in diabetes prevention of patients with impaired glucose tolerance? The Virtual Health Library (VHL) was used to carry out a systematic search on three main databases: MEDLINE, LILACS, IBECs. The keywords used were: diabetes, pregnancy and metformin. The content analysis technique was adopted, which resulted in the creation of categories, while scientific evidence levels were classified according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Results: 38.46% of the studies have focused on a direct comparison between the effectiveness of metformin and insulin, and metformin seems to yield better glycemic control than insulin for gestational diabetes. Conclusion: Although insulin remains the traditional therapy of choice for GDM, studies have shown that metformin may be more effective than conventional treatment. Pregnant women generally prefer metformin over insulin, since it is effective in managing hypoglycemia, it is easier to administer and is less costly.*

Keywords | Diabetes; Pregnancy; Metformin.

RESUMO | Introdução: O diabetes mellitus gestacional (DMG) é caracterizado como uma doença metabólica pela intolerância à glicose que pode ocorrer em diversos graus de intensidade e se manifesta durante a gestação. A incidência do DMG pode ser reduzida com a utilização de medicamentos hipoglicemiantes. **Objetivo:** Verificar a eficácia da metformina sobre o diabetes mellitus gestacional. **Métodos:** Estudo de revisão sistemática, definida a partir da pergunta norteadora: Quais são as evidências disponíveis sobre a eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional? Para a seleção dos artigos, foi utilizada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e realizou-se uma busca sistemática em três principais bases de dados escolhida para a pesquisa MEDLINE, LILACS, IBECs. Os descritores utilizados foram: diabetes, gestação e metformina. A análise dos artigos adotou a técnica de análise de conteúdo, que resultou na construção de categorias e os níveis de evidência científica foram classificados segundo a classificação de Oxford Centre for Evidência-Based Medicine. **Resultados:** Dos estudos analisados, 38,46% fizeram uma comparação direta da eficácia da metformina versus a insulina frente o DMG. O desfecho mais evidenciado com relação à eficácia da metformina foi a melhora do controle glicêmico quando comparada a resposta à insulina. **Conclusão:** O tratamento tradicional do DMG é a insulino terapia, no entanto estudos têm mostrado a eficácia da metformina quando comparada com o tratamento convencional. Sua utilização é preferida pelas gestantes pela diminuição da hipoglicemia, fácil administração e menos dispendiosa quando comparada à insulina.

Palavras-chave | Diabetes; Gestação; Metformina.

¹Universidade da Região de Joinville, Joinville/SC, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo, São Paulo/SP, Brasil.

INTRODUÇÃO |

Durante a gestação, diversas alterações hormonais ocorrem predispondo a resistência à insulina, e essa resistência pode ser um resultado da combinação de diversos fatores como o aumento do peso, ingestão calórica, diminuição da sensibilidade à insulina e a ação dos hormônios como o lactogênio placentário humano (LPH), cortisol, estrógenos, progesterona e prolactina.¹

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é caracterizado pela insuficiência das células do pâncreas, especificamente as células β -pancreáticas em suprir essa demanda corporal de insulina, resultando intolerância a glicose que pode ocorrer em diversos graus de intensidade. Essa patologia é considerada um fator de risco gestacional, e existe uma evidente relação entre o controle glicêmico e a morbimortalidade materno-fetal, no entanto esse fator de risco pode ser reduzido se as gestantes com DMG aderirem a um tratamento e cuidados médicos.^{1,2,3}

O padrão de tratamento para DMG não controlada é realizado com dieta e exercícios físicos e a administração de insulina embora diversos estudos verifiquem a viabilidade do uso da metformina para o tratamento do DMG. A utilização da metformina durante o período de gestação é considerada benéfica, sem apresentar evidências da associação do medicamento com problemas fetais.^{1,2,3}

A metformina é um composto farmacológico conhecido como dimetilbiguanida utilizada nas últimas décadas para o tratamento do DMG. Esse fármaco tem revelado diversos efeitos fisiológicos e farmacológicos importantes, como estimulador da atividade quinase dos receptores de insulina e melhora da atividade das enzimas envolvidas nos mecanismos de sinalização intracelular da insulina.^{4,5} Diante dos mecanismos bioquímicos e fisiológicos envolvidos no tratamento do DMG, o presente estudo teve como objetivo verificar a eficácia da metformina no tratamento do diabetes *mellitus* gestacional.

MÉTODOS |

A Pesquisa Baseada em Evidência aumentou gradativamente nos últimos anos com a necessidade de avaliar a produção de todos os métodos de revisão de literatura científica. Neste estudo, selecionou-se a revisão sistemática da

literatura, sendo este um dos recursos da prática baseada em evidências.⁶

A elaboração desta revisão foi definida a partir da seguinte pergunta norteadora: Quais são as evidências disponíveis na literatura sobre a eficácia da metformina no tratamento do diabetes *mellitus* gestacional? Para a seleção dos artigos, foi utilizada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde se realizou uma busca sistemática em três principais bases de dados escolhida para a pesquisa: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*), LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e IBECs (*Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud*).

Os descritores utilizados neste estudo foram submetidos à consulta ao DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*), onde então foram indexados à base de dados de forma a facilitar o acesso à informação. Os seguintes termos foram definidos para busca, utilizando-se os operadores booleanos: diabetes AND gestação AND metformina. Analisaram-se as frequências com que os descritores diabetes, gestação e metformina aparecem ao longo dos 26 títulos dos artigos de estudo, através de uma nuvem de palavras, utilizando-se o Software Wordle™.

Os critérios de inclusão dos estudos selecionados para esta revisão sistemática foram: artigos publicados em português, espanhol e inglês; artigos completos que retratassem a pergunta norteadora da pesquisa e período de publicação de 2004 a 2014. Os critérios de exclusão consistiram em artigos repetidos nas bases de dados, artigos de opinião, artigos de reflexão, editoriais, teses, dissertações, artigos que não abordaram de forma direta o tema desta revisão, artigos publicados fora do período previamente definido e artigos não acessíveis em texto completo.

Na base de dados MEDLINE encontram-se 169, na LILACS foram selecionados 9 e na IBECs foram triados 3. Ao todo foi obtida uma amostra de 181 artigos. Após aplicação dos critérios de exclusão, foram suprimidos 155 artigos que não respondiam à temática proposta para a pesquisa. Assim, após essa fase, iniciou-se a análise de 26 artigos completos, sendo 21 artigos do MEDLINE e 4 artigos do LILACS.

Para a análise das informações seguiram-se os passos da análise de conteúdo proposta por Bardin, que inclui: pré-análise, exploração do material, tratamento dos resultados obtidos, a inferência e a interpretação.⁷

Quadro 1 - Publicações científicas encontradas nas bases de dados MEDLINE e LILACS, que atenderam a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, no período de 2004 a 2014

Autor	Ano	Título	Periódico	Evidência Científica
Lee <i>et al.</i>	2014	Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy	Diabetes Metab Res Rev.	5D
Barrett <i>et al.</i>	2013	Determinants of Maternal Triglycerides in Women With Gestational Diabetes Mellitus in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Study	Diabetes Care	1B
Barrett <i>et al.</i>	2013	Maternal and Neonatal Circulating Markers of Metabolic and Cardiovascular Risk in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial	Diabetes Care	1B
Gui <i>et al.</i>	2013	Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis	Plos One	1A
Terti <i>et al.</i>	2013	Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin	Diabetes, Obesity and Metabolism	1B
Berggren <i>et al.</i>	2013	Oral Agents for the Management of Gestational Diabetes	Clinical Obstetrics and Gynecology	3A
Lawrence <i>et al.</i>	2013	Prevalence, Trends, and Patterns of Use of Antidiabetic Medications Among Pregnant Women	Obstet Gynecol.	2B
Spaulonci <i>et al.</i>	2013	Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes	American Journal of Obstetrics & Gynecology	1B
Pavlovic <i>et al.</i>	2013	Hipoblicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura	Ver. Chil Obstet Ginecol	2A
Gatford <i>et al.</i>	2013	Vitamin B12 and homocysteine status during pregnancy in the metformin in gestational diabetes trial: responses to maternal metformin compared with insulin treatment	Diabetes, Obesity and Metabolism	1B
Silva <i>et al.</i>	2013	Preditores de sucesso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional	Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.	1B
Baraldi <i>et al.</i>	2012	Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics of Metformin in Obese Pregnant Women	Clin Pharmacokinet	2C
Silva <i>et al.</i>	2012	Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus	J. Perinat. Med.	1B
Goh <i>et al.</i>	2011	Treatment Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice	Diabetic Medicine	2C
Rowan <i>et al.</i>	2011	Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-up (MiG TOFU)	Diabetes Care	1B
Feig <i>et al.</i>	2011	Metformin Therapy During Pregnancy	Diabetes Care	3A

continua.

continuação.

Welner <i>et al.</i>	2011	Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar.	Arq. Bras. Endocrinol Metab.	2A
Rowan <i>et al.</i>	2010	Glycemia and Its Relationship to Outcomes in the Metformin in Gestational Diabetes Trial	Diabetes Care	1B
Dhulkotia <i>et al.</i>	2010	Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis	American Journal of Obstetrics & Gynecology	1A
Eyal <i>et al.</i>	2010	Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy	Drug Metabolism And Disposition	2C
Hemauer <i>et al.</i>	2010	Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin	American Journal of Obstetrics & Gynecology	5D
Coutinho <i>et al.</i>	2010	Diabetes Gestacional: como tratar ?	Femina	2A
Cheung <i>et al.</i>	2009	The management of gestational diabetes	Vascular Health and Risk Management	2A
Silva <i>et al.</i>	2009	Hipoglicemiantes orais na gestação: metformina versus glibenclamida	Femina	2A
Rowan <i>et al.</i>	2008	Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes	N Engl J Med	1B
Ratner <i>et al.</i>	2008	Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions	J Clin Endocrinol Metab.	2B

DISCUSSÃO |

A análise de conteúdo permitiu apreender quatro categorias, as quais são apresentadas no sentido de responder à questão norteadora “Quais são as evidências disponíveis na literatura sobre a eficácia da metformina no tratamento do diabetes *mellitus* gestacional?”.

A metformina é utilizada como hipoglicemiante oral, muito eficaz na sensibilidade à insulina, sendo utilizada a princípio para o tratamento da síndrome do ovário policístico (SOP), porém com essa utilização se obtiveram fortes evidências de seu uso em mulheres grávidas pela redução da incidência do DMG e síndrome hipertensiva. Sua biodisponibilidade é de 40 a 60%, cresce com o aumento da dose, age reduzindo a produção hepática de glicose e aumenta a sensibilidade à insulina. Sua eliminação ocorre principalmente pelos rins, e sua depuração renal está relacionada às dosagens de creatinina. A metformina atravessa a barreira placentária, e suas concentrações dosadas no cordão umbilical chegam à metade das concentrações materna.^{4,8,9}

A excreção da droga ocorre após 12 horas, com 90% de eliminação e tem seu pico máximo de ação após 4 horas. Gestantes que fizeram a utilização da droga ganharam menos peso e os recém-nascidos ficaram menos propensos a hipoglicemia. A metformina não estimula a secreção de insulina, portanto não provoca diretamente hipoglicemia materna.^{5,10,11,12}

A prevalência global média do DMG é de 10% e pode variar de 1 a 14%, sendo que essa grande variabilidade define as características da população estudada. A patologia ocorre em cerca de 90% de todas as gestações acometidas pela intolerância à glicose.^{13,14,15} O DMG permanece como fator importante de morbimortalidade materna e perinatal, e é definido como a intolerância aos carboidratos, de gravidade variável, com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. Outro trabalho demonstra que o controle da glicemia em mulheres com DMG está fortemente relacionado com os resultados perinatais, no entanto o tratamento correto reduz os resultados perinatais indesejáveis.¹⁶

Com relação à eficácia da metformina no tratamento do DMG, em estudo randomizado com 219 mulheres que utilizavam a droga, observou-se a diminuição da glicemia durante os trimestres gestacionais, apesar de ter havido um aumento dos triglicérides plasmáticos. Novos estudos relacionados ao aumento dos triglicérides frente ao uso da metformina deverão ser desenvolvidos levando em consideração os hábitos alimentares da população estudada e a etnia.¹⁷

Estudo realizado com ratas grávidas não encontraram evidências da ativação da proteína quinase dependente de AMP (AMPK) em embriões pela metformina, sendo assim não fez prova de que a metformina tem efeitos adversos durante o desenvolvimento embrionário inicial.¹⁸

Estudo randomizado realizado com 236 gestantes com DMG que utilizaram metformina apresentaram pouca diferença com relação ao grupo de 242 gestantes com DMG que usaram insulina. Poucas diferenças foram encontradas nos marcadores maternos e neonatais relacionados ao estado metabólico e a medidas antropométricas. Pode haver um efeito sutil no metabolismo de lipídios em gestantes tratadas com metformina, mas os resultados sugerem que o tratamento do DMG não afeta negativamente a concentração de lipídios plasmática.¹⁹ Outros trabalhos têm relacionado o uso da metformina na prática rotineira para o tratamento da DMG, com menos efeitos adversos diante de comparações realizadas com a insulina.^{20,21,22} Estudo de meta-análise avaliou a eficácia da metformina no tratamento do DMG e identificou que a metformina é comparável com a insulina em controle glicêmico.²³

Mães que realizaram o tratamento com a metformina durante os trimestres gestacionais tiveram resultados promissores, não sendo encontrado nos recém-nascidos efeitos teratogênicos. Os bebês foram avaliados aos 6 meses de idade e apresentaram peso, estatura e habilidades motoras iguais aos de mães que não necessitaram utilizar a droga. Nova avaliação foi realizada aos 18 meses de idade, e não foi encontrada nenhuma alteração relacionada à utilização materna da droga.^{23,24}

Outro trabalho realizou a análise dos recém-nascidos de mães randomizadas para utilização de metformina e insulina. Crianças expostas à metformina tiveram medidas maiores de gordura corporal subcutânea, porém a continuação do estudo é importante para avaliar se as crianças expostas à metformina desenvolveram menos gordura visceral e se serão mais sensíveis à insulina.²⁵

A metformina é um tratamento lógico para as mulheres com DMG, e estudo randomizado com 751 gestantes com DMG entre 20 e 33 semanas de gestação identificou que a utilização da droga não está associada ao aumento de complicações perinatais, em comparação com a insulina.^{2,26,27}

As gestantes preferem a metformina ao tratamento convencional com insulina, no entanto mais estudos devem ser realizados com o intuito de identificar falhas terapêuticas, relacionadas à diferença das glicemias durante o tratamento, comprometimento dos resultados perinatais como aumento do índice ponderal de recém-nascidos, a incidência de recém-nascidos grande para idade gestacional (GIG) e a hipoglicemia neonatal.^{1,28}

CONCLUSÃO |

Há um número crescente de evidências sobre a utilização da metformina para o tratamento do DMG. Essa droga tem sido uma das mais estudadas durante a gestação e tem demonstrado efetividade clínica e nenhuma evidência teratogênica, e é um dos antidiabéticos orais mais avaliados durante a gravidez.

Sua utilização é preferida pelas gestantes pela diminuição da hipoglicemia, fácil administração e menos dispendiosa quando comparada à insulina. Com os resultados dos estudos mostrando ação da droga frente à insulina sobre o controle glicêmico, com menos resultados perinatais, coloca a droga como a primeira escolha no tratamento do DMG.

Sugere-se que outros estudos sejam realizados, com aspectos metodológicos de comparação mais apurados, a fim de eliminar quaisquer dúvidas com relação a sua farmacodinâmica e farmacocinética tanto para a mãe quanto para o RN.

Diversas críticas surgem com relação ao seu uso devido à inexistência de estudos que reflitam suas consequências na fase adulta. Apesar disso, a Federação Internacional de Diabetes defende sua utilização visto que estudos do impacto da droga em longo prazo não existem, embora também não haja existência de estudos em longo prazo para insulina aplicada à DMG, que já é um fármaco consagrado, e os desfechos promovidos pela metformina são extremamente promissores quando comparado com a insulina.

REFERÊNCIAS |

1. Silva JC, Souza BV, Silva MR. Predictors of success of metformin treatment of diabetes mellitus in pregnancy. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2013; 13(2):129-35.
2. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2012; 40(3): 225-8.
3. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5(1):153-64.
4. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GDV, et al. Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38(5):833-40.
5. Pavlovic BM, Carvajal CJ. Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013; 78(3):167-78.
6. Manterola DC, Zavando MD. Cómo interpretar los “Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir.* 2009; 61(6):582-95.
7. Silva AH, Fossá IT. Análise de conteúdo: exemplo de aplicação da técnica para análise de dados qualitativos. *Qualitas Revista Eletrônica.* 2015; 16(1):1-14.
8. Baraldi CO, Moisés ECD, Carvalho TMJP, Antunes NJ, Lanchote VL, Duarte G, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the pharmacokinetics of metformin in obese pregnant women. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(11):743-9.
9. Hemauer SJ, Patrikeeva SL, Nanovskaya TN, Hankins GD, Ahmed MS. Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(4):383.e1-383.e7.
10. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013; 56(4):827-36.
11. Feig DS, Moses RG. Metformin therapy during pregnancy: good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care.* 2011; 34(10): 2329-30.
12. Silva JC, Pacheco CP, Bizatto J, Bertini AM. Oral hypoglycemic agents in pregnancy: metformin versus glyburide. *Femina.* 2009; 37(12):667-70.
13. Coutinho T, Coutinho CM, Duarte AMBR, Zimmermann JB, Coutinho LM. Diabetes gestacional: como tratar? *Femina.* 2010; 38(10):517-25.
14. Weinert LS, Silveiro SP, Oppermann ML, Salazar CC, Simionato BM, Siebeneichler A, et al. Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(7):435-45.
15. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12):4774-9.
16. Rowan JA, Gao W, Hague WM, McIntyre HD. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care.* 2010; 33(1):9-16.
17. Barrett HL, Nitert MD, Jones L, O'Rourke P, Lust K, Gatford KL, et al. Determinants of maternal triglycerides in women with gestational diabetes mellitus in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) study. *Diabetes Care.* 2013; 36(7):1941-6.
18. Lee HY, Wei D, Loeken MR. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. 2014; 30(1):23-30.
19. Barrett HL, Gatford KL, Houda CM, De Blasio MJ, McIntyre HD, Callaway LK, et al. Maternal and neonatal circulating markers of metabolic and cardiovascular risk in the metformin in gestational diabetes (MiG) trial: responses to maternal metformin versus insulin treatment. *Diabetes Care.* 2013; 36(3):529-36.
20. Goh JEL, Sadler L, Rowan J. Treatment metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med.* 2011; 28(9):1082-7.
21. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RPV. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(1):34-7.

22. Gatford KL, Houda CM, Lu ZX, Coat S, Baghurst PA, Owens JA, et al. Vitamin B12 and homocysteine status during pregnancy in the metformin in gestational diabetes trial: responses to maternal metformin compared with insulin treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(7):660-7.

23. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(5):457.e1-457.e9.

24. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(5):e64585.

25. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woudes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011; 34(10):2279-84.

26. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19):2003-15.

27. Terti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(3):246-51.

28. Lawrence JM, Andrade SE, Avalos LA, Beaton SJ, Chiu VY, Davis RL, et al. Prevalence, trends, and patterns of use of antidiabetic medications among pregnant women, 2001-2007. *Obstet Gynecol.* 2014; 121(1):106-16.

Correspondência para/Reprint request to:

Willian Barbosa Sales

Rua Paulo Malschützki, 10

Zona Industrial Norte, Joimville - SC, Brasil

CEP: 89219-710

Tel: (41) 8859-9064

E-mail: sallesbio@hotmail.com / willianbarbosasales@gmail.com

Submetido em: 08/12/2014

Aceito em: 28/08/2015