Hipoglicemiantes orais na gestação: metformina *versus* glibenclamida

Oral hypoglycemic agents in pregnancy: metformin versus glyburide

Jean Carl Silva[1]
Carina Paula Pacheco[2]
Juliana Bizatto[2]
Anna Maria Bertini[3]

Palavras-chaves
Diabetes gestacional
Glibenclamida
Metformina

Keywords
Diabetes, gestational
Glyburide
Metformin

Resumo O diabetes gestacional é uma patologia frequente durante a gestação e com graves repercussões perinatais. Seu tratamento visa bom controle glicêmico, por dieta e atividade física, quando ocorre falha nesta terapêutica inicial está indicada insulinoterapia. Atualmente, na literatura mundial, vários estudos apresentam uma alternativa, os hipoglicemiantes orais, que sempre foram contraindicados durante a gestação, devido ao aumento da incidência de malformações, hipoglicemia neonatal e óbito, resultados estes baseados em estudos com pequena casuística, em série de casos ou caso-controle. Revisando a literatura foram encontrados vários estudos randomizados, controlados, com um grande número de casos, comparando a glibenclamida e a metformina com a insulinoterapia, mostrando que estas drogas são eficazes no controle glicêmico e não diferem da insulinoterapia quanto às complicações perinatais.

Abstract Gestational diabetes is a common condition during pregnancy with serious perinatal outcomes. The management of this disease aims to achieve adequate blood glucose control, through diet and regular exercises, in its failure insulin therapy can be indicated. In current literature, several studies offer an alternative to insulin therapy: oral hypoglycemic agents. These have always been counter-indicated during pregnancy because of increased incidence of malformations, hypoglycemia and neonatal death. These results were based on small scale studies, series of cases or case-control studies. A review of literature has shown several randomized, controlled, large-scale studies comparing the use of glyburide and metformin with insulin therapy. These studies have shown that these drugs are effective in controlling blood glucose and do not differ from insulin therapy regarding perinatal complications.

[1] Professor de Obstetrícia da Universidade da Região de Joinville (Univille) – Joinville (SC), Brasil
[2] Alunas do quinto ano de medicina da Universidade da Região de Joinville (Univille) – Joinville (SC), Brasil
[3] Professora de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil

Introdução

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definido como qualquer grau de intolerância à glicose, com aparecimento ou primeiramente descoberta durante a gestação. A definição se aplica tanto para a gestante que usa insulina, como para aquelas que utilizam apenas dieta para o tratamento, e com persistência ou não da doença após a gestação. Não exclui a possibilidade de uma intolerância à glicose não reconhecida previamente ou o início concomitante com a gestação.

Sendo uma patologia frequente, sua incidência varia muito nos grupos estudados, conforme a metodologia de rastreamento empregada. No Brasil, a incidência do diabetes gestacional em mulheres com mais de 25 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS), é de 7,6%.[1]

O controle glicêmico é de especial importância para a redução das complicações perinatais. O aumento da morbimortalidade perinatal é atribuído à excessiva transferência de glicose materna para o feto. Esta hiperglicemia fetal estimula as células-β pancreáticas fetais, resultando em hipertrofia e hiperplasia das células, aumentando a secreção e causando hiperinsulinêmia fetal. A hiperinsulinêmia fetal crônica estimula o excessivo crescimento fetal.

Adaptações nutricionais precoces, como na vida intrauterina, podem deixar mudanças permanentes no metabolismo dos carboidratos, resultando em um distúrbio no adulto. O alto peso ao nascer é fator predisponente para a obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) na infância[2] (D).

O tratamento do diabetes durante a gestação visa um bom controle glicêmico, com a prescrição de uma dieta adequada, que tenha como objetivos proporcionar os nutrientes necessários para a mãe e para o feto e controlar os níveis de glicose. Quando ocorre uma falha na obtenção de bom controle glicêmico com dieta, associada ou não a exercícios físicos indica-se a insulinoterapia. Alguns autores estimam que até 60% das pacientes com diagnóstico de DMG necessitem de insulinoterapia, dependendo dos parâmetros utilizados para controle glicêmico.

A insulina é uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna, porém é cara e inconveniente. O uso de insulina necessita habilidade para manuseio, armazenamento e refrigeração, os quais podem ser os maiores problemas nos países em desenvolvimento.

Muitos autores não recomendam o uso de hipoglicemiantes orais durante a gestação, devido ao aumento na incidência de anomalias fetais e hipoglicemia neonatal. 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 *trail* que avalie o efeito da droga durante a gestação, sendo classificada como classe C.

As tiazolidinonas aumentam a sensibilidade periférica à insulina, aumentando a utilização. A droga se mostrou efetiva na redução da glicemia, entretanto apresenta efeitos colaterais como: ganho de peso, edema, anemia e hepatotoxicidade. É categoria C, não sendo recomendada na gestação.

A acarbose e o miglitol são inibidores da α-glucosidase, não permitindo a quebra dos carboidratos. Assim, atrasa sua absorção no sistema digestivo, e diminui a hiperglicemia pós-prandial. Pode causar desconforto intestinal, cetoacidose e disfunção renal e não foi testada na gestação.

A metformina é uma droga da classe da biguanida, que age diminuindo a gliconeogênese hepática e a absorção da glicose, aumentando a utilização periférica da glicose. É utilizada em ovários policísticos e não é teratogênica.

A glibenclamida é uma sulfonilureia 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 periféricos.

A contraindicação do uso dos hipoglicemiantes orais na gestação é baseada principalmente em estudos com pequenas amostras e relatos de casos, e antes que drogas novas como a glibenclamida e a metformina estivessem disponíveis.

Estudos mais recentes, randomizados, controlados, tanto com glibenclamida[3,4] (A), quanto com a metformina[5,6] (A), foram realizados com resultados semelhantes aos encontrados na insulinoterapia. Analisar estes estudos entre outros publicados sobre o tema mencionado é o objetivo do presente estudo.

Material e métodos

A presente revisão pretende avaliar os melhores artigos publicados na literatura acerca do tratamento do diabetes gestacional no período de 1979 a 2009. Para a obtenção dos objetivos deste estudo foi realizada busca no portal *PubMed* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/), com a seguinte estratégia de busca: *MeSH database "Diabetes, gestational/therapy"*, foram encontrados 1.052 artigos, utilizando o limite quanto à presença dos termos no título ou resumo. No portal da Bireme (http://www.bireme.br/php/index.php) foi avaliada a literatura nacional e latino-americana que não era indexada no *Medline*, o termo

utilizado foi "diabetes gestacional". Foram selecionados 225 artigos, sendo utilizados 22 apenas. A seleção e a obtenção das informações contidas nos artigos foram realizadas a critério dos autores, e foram selecionados aqueles constantes em referências bibliográficas e artigos clássicos de livros-textos da especialidade que tinham relação direta com o tema.

Discussão

As mulheres que desenvolveram DMG compartilham muitas características metabólicas com as do 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 veem as duas entidades clínicas como a mesma doença, porém com diferentes nomes. É caracterizada por uma contínua deterioração da tolerância à glicose, partindo do DMG para a intolerância à glicose e para o DM2[7,8] (D). Compartilhar a mesma terapêutica pode ser uma opção mais prática e econômica, além do controle glicêmico, especial atenção deve ser dada aos resultados perinatais.

Os primeiros estudos relacionando diabetes, gestação e agentes hipoglicemiantes foram realizados em gestantes portadoras de DM 2, com valores glicêmicos mais liberais no período periconcepcional, mascarando a verdadeira causa das anormalidades fetais, se era hiperglicemia ou ação teratogênica dos hipoglicemiantes orais. Sutherland *et al*., em 1974, mostrou péssimos resultados com o uso de clorpropamida, uma sulfonilureia de primeira geração, porém achou ser mais aceitável que os maus resultados fossem devido ao mau controle glicêmico do que pela ação da droga[9] (C).

Os primeiros estudos que apresentaram bons resultados com hipoglicemiantes orais foram realizados por Coetzee e Jackson, nos quais se determinou que os tratamentos com hipoglicemiantes orais, glibenclamida e metformina melhoram os resultados perinatais em comparação ao não tratamento. A falha de controle glicêmico pelos hipoglicemiantes orais foi de 23%[10] (D).

As sulfonilureias agem ligando-se aos receptores da célula β, bloqueando o canal de potássio e abrindo o canal de sódio, o que aumenta o cálcio intracitoplasmático e estimula a liberação da insulina. Porém pode também reduzir a produção hepática da glicose, que contribui para hiperglicemia de jejum. Como efeito secundário, a droga pode aumentar a sensibilidade nos tecidos periféricos[11] (D).

A transferência da glibenclamida, uma sulfonilureia de segunda geração, pela barreira placentária é insignificante, Elliot *et al*. afirmam em seus estudos em modelo de placenta humana[12] (D). As causas desta baixa transferência são levantadas por Koren, o qual cita que a ligação da droga com as lipoproteínas é de 99,8%, e apenas 0,2% ficaria livre para cruzar a barreira placentária[13] (D). Isto associado à meia-vida para eliminação rápida, cerca de quatro horas, justifica a não detecção no sangue fetal logo após o parto encontrado no estudo de Langer *et al*.[3] (A).

Em um estudo clínico, nenhum recém-nascido (RN) de paciente tratada com glibenclamida apresentou hipoglicemia severa, mesmo os prematuros, e menos de 10% dos RN das usuárias de glibenclamida necessitaram de infusão de glicose[14] (B).

Vários estudos, utilizando a glibenclamida no tratamento do DMG, apresentaram excelentes resultados quanto ao controle glicêmico, sem aumento na morbimortalidade perinatal mostrando que a droga é segura durante a gestação[3,15-17] (A)(C). Diversos autores o têm reconhecido como a 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.

A glibenclamida foi avaliada por Langer *et al*., 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 no peso presença de RN grande para a idade gestacional (GIG) ou macrossômicos, além da hipoglicemia neonatal nos dois grupos[3] (A).

Em outro estudo, com casuística menor, em gestantes brasileiras, foi obtido sucesso terapêutico em 82% das gestantes com maior peso e maior incidência de hipoglicemia nos RN do grupo da glibenclamida[18] (A).

Mesmo com pequeno índice de falha na terapêutica, algumas questões devem ser consideradas como: quais as características da população em que ocorre a falha e se os resultados perinatais são comprometidos. Alguns autores respondem estas questões citando como o grupo está 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 terapêutica[19] (A).

Aproximadamente 3% das gestantes com DMG apresentam um difícil controle glicêmico, mesmo com altas doses de insulina, a associação da glibenclamida à insulina pode ser uma alternativa com sucesso em 94% dos casos[4] (C).

Durante o 4º Encontro Anual de Diabetes 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 alternativas à insulina no controle da glicemia na gestação que não responde à dieta e aos exercícios[20] (D).

Outra alternativa é a metformina, uma droga da classe da biguanida, que age diminuindo a glicogênese hepática, a absorção da glicose e aumentando a utilização periférica da glicose. A metformina atravessa a barreira placentária[21] (D); todavia, em uma série de casos quando foi utilizada em ovários policísticos, durante o primeiro trimestre, não apresentou efeitos teratogênicos[22] (C).

Em alguns estudos, não controlados e com pequena casuística, tipo caso-controle, mostrou um aumento na incidência de pré-eclâmpsia e da mortalidade perinatal nas gestantes tratadas com a metformina quando comparada com a insulinoterapia[14] (B), outros não encontraram diferença nas duas opções terapêuticas[23] (B).

Em um estudo randomizado, controlado, com casuística de 751 gestantes, foi obtido 53% de sucesso com a terapêutica isolada com metformina e o resultado perinatal não diferiu do grupo randomizado para insulinoterapia. Quanto à análise qualitativa da utilização da metformina, um resultado nada surpreendente foi encontrado, as gestantes preferem a terapêutica oral[6] (A).

Considerações finais

A proposta de terapêutica oral para uma patologia presente em 7% das gestantes é extremamente tentadora, pela facilidade de manuseio, custo econômico, aceitação por parte das gestantes, quando comparada à insulinoterapia, utilizada de forma injetável, de duas a quatro vezes ao dia. Com os resultados dos estudos mostrando semelhante ação das drogas orais e da insulina sobre o controle glicêmico, com mesmos resultados perinatais, não se trata de uma alternativa, mas sim de primeira escolha. Mais estudos devem ser realizados, com aspectos metodológicos passíveis de comparação, para que metanálises sejam realizadas de forma que a droga seja consagrada para uso na gestação pela comunidade médica. E de forma que também haja a ampliação dos resultados quanto ao desenvolvimento do RN.

Leituras suplementares

1. Rosa RS, Schmidt MI. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. Rev Saúde Pública. 2008;17(2): 131-4.
2. Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming: causes and consequences. J Biol Chem. 2002;277(3):1629-32.
3. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med. 2000;343(16):1134-8.
4. Silva JC, Vasconcelos C, Carvalho L, Barreto Neto L, Melo M, Bertini A. Associação de glibenclamida e insulina no tratamento do diabete melito gestacional. Endocrinologia e Diabetes, Clínica e Experimental. 2008,8: 884-7.
5. Moore LE, Briery CM, Clokey D, Martin RW, Williford NJ, Bofill JA, *et al*. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. J Reprod Med. 2007;52(11):1011-5.
6. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003-15.
7. Landon M, Catalano P, Gabbe S. Diabetes Mellitus. In: Gabbe, SG. Obstetrics-Normal and Problem pregnancy. 4a ed. EUA: Churchill Livingstone; 2002. p. 1081-116.
8. Langer O. Oral hypoglycemic agents and pregnant diabetic: "from bench to bedside". Semin Perinatol. 2002;26(3):215-24.
9. Sutherland H, 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.
10. Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. Diabetologia. 1979;16(4):241-5.
11. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care. 1990;13(6): 610-30.
12. Elliot B, 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: transplancental 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. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Lemos Bebber FR, Zucco Viesi JM, *et al*. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. J Perinat Med. 2005;33(6):519-23.
16. Coetzee E, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. S Afr Med J. 1984;65(16):635-7.
17. Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. Ann Pharmacother. 2008;42(4):483-90.
18. Silva JC, Bertini AM, Taborda W, Becker F, Bebber FRL, Aquim GMDC, *et al*. Glibenclamida no tratamento do diabete melito gestacional em estudo comparado à insulina. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(4):541-6.
19. Silva JC, Heinen A, Scheidt M, Marcondes MB, Marcondes MAO, Bertini AM. Tratamento do diabetes mellitus gestacional com glibenclamida: fatores de sucesso e resultados perinatais. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(11):555-60.
20. Reece EA, Homko C, Miodovnik M, Langer O. A consensus report of the Diabetes in Pregnancy Study Group of North America Conference, Little Rock, Arkansas, May 2002. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002;12(6):362-4.
21. 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;195(4):1081-5.
22. Stage E, Ronneby H, Damm P. Lifestyle change after gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2004;63(1):67-72.
23. Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T, Rönnemaa T. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. Rev Diabet Stud. 2008;5(2):95-101.