

Uso de hipoglicemiantes orais em pacientes com Diabetes Mellitus gestacional

Oral hypoglycemic in patients with gestational Diabetes Mellitus

Lívia Murta Tanure¹
 Sabrina de Souza Alves¹
 Henrique Vítor Leite²
 Antônio Carlos Vieira Cabral³
 Augusto Henriques Fulgêncio Brandão⁴

Palavras-chave

Metformina
 Hipoglicemiantes
 Diabetes gestacional

Keywords

Metformin
 Hypoglycemic agents
 Gestational diabetes

Resumo

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como intolerância a carboidratos com início ou diagnóstico durante a gestação. Em gestantes com DMG, é importante o controle da glicemia a fim de reduzir ou evitar efeitos adversos como abortamento, malformações congênitas e crescimento fetal anormal. Tradicionalmente, a insulina é usada como medicamento de escolha, segura para mãe e feto e eficaz no sentido de controlar os valores glicêmicos maternos. A Metformina é um hipoglicemiante oral que age aumentando a sensibilidade dos tecidos à insulina. Nos estudos disponíveis, quando comparada à insulina, a Metformina mostra uma menor taxa de hipoglicemia neonatal grave, porém, não foi observada diferença significativa em relação a outros resultados perinatais, tal como prematuridade. A gliburida é um hipoglicemiante que aumenta a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. É uma droga bem tolerada e apresenta baixa taxa de hipoglicemia materna, em torno de 1,5% das pacientes. A gliburida mostrou eficácia semelhante à insulina em diversos estudos no controle glicêmico. Mais estudos clínicos randomizados se fazem necessários no momento atual de discussão sobre os reais benefícios e riscos dessas drogas, a fim de definir seu papel efetivo no tratamento do DMG, consolidando ou não, sua recomendação e seu uso amplo.

Abstract

Gestational Diabetes (GMD) is defined as carbohydrate intolerance with onset or first recognition during pregnancy. In pregnant, with GMD the glucose control is important to minimize the risk of miscarriage, fetal congenital malformations and macrosomia. Traditionally, insulin is used, since it does not cross the placenta, being considered safe for the woman and the fetus. Metformin is a hypoglycemic agent that acts as an insulin sensitizer, inhibits gluconeogenesis, suppresses hepatic glucose output and increase intestinal glucose absorption. It crosses the placenta, but it is not considered teratogenic. When compared with insulin, Metformin shows a lower incidence of severe neonatal hypoglycemia, with no difference in rates of other perinatal complications, as prematurity. Glyburide is a hypoglycemic that increases insulin secretion by pancreatic beta cells and sensitivity in peripheral tissues and reducing hepatic clearance of insulin. It shows similar efficacy of insulin on glucose control with a lower rate of maternal hypoglycemia, around 1.5% of patients. The glyburide showed similar efficacy to insulin in several studies in glycemic control. It is still suggested that the use of agent hypoglycemic on DMG can induce a lower maternal weight gain and more treatment adherence. More randomized clinical studies are required to ensure the real benefits and risks of these drugs, in order to define its use on GMD treatment.

¹Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

²Professores Adjuntos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

³Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

⁴Professor Convidado do Programa de Pós-graduação em Perinatologia. Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Maternidade Otto Cirne-Hospital das Clínicas (HC) – Avenida Professor Alfredo Balena, 110 – 4º andar – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: augustohbrandao@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia com início ou diagnóstico durante a gestação¹ (C). É comorbidade comum na gravidez, afetando de 1 a 14% das gestantes, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos^{2,3} (C).

O DMG é caracterizado por níveis de insulina insuficientes para suprir as demandas necessárias, ocasionando o aparecimento de hiperglicemia, a qual é prejudicial à mãe e ao feto. Ela está associada ao aumento das taxas de abortamento, malformações congênitas no primeiro trimestre e crescimento fetal anormal no terceiro trimestre de gestação. Este crescimento anormal leva à macrosomia e deposição de gordura em locais atípicos, aumentando o risco de ocorrência de parto operatório, distócia de ombro e tocotraumatismo. Há uma relação linear entre hiperglicemia materna e desfechos fetais e neonatais desfavoráveis^{4,5} (B,C). Dessa forma, é importante o controle da glicemia materna em gestantes com DMG a fim de reduzir ou evitar tais desfechos, benefício já demonstrado na literatura mundial^{6,7} (C).

O tratamento inicial das pacientes diagnosticadas com diabetes gestacional é baseado, inicialmente, em medidas não farmacológicas de redução da glicemia, incluindo dieta e exercícios físicos. O acompanhamento do tratamento é realizado através do auto-monitoramento da glicemia capilar periodicamente⁸ (D). Como aproximadamente 50% das gestantes não conseguem alcançar o alvo terapêutico desse modo, a terapia farmacológica se faz necessária⁹ (B). Tradicionalmente, a insulina é usada como medicamento de escolha, uma vez que se apresenta como droga que não atravessa a barreira placentária, segura para mãe e feto e eficaz no sentido de controlar os valores glicêmicos maternos¹⁰⁻¹² (C,C,D).

Entretanto, a insulino terapia apresenta inconvenientes. Pode-se destacar a necessidade de múltiplas injeções diárias e capacitação inicial na sua aplicação e manuseio. A internação hospitalar para manejo da dose, necessária devido ao risco de hipoglicemia materna com consequências graves ao feto, leva a aumento dos gastos com saúde. Ainda como limitações do uso da insulina, citam-se dor no local de aplicação e necessidade de refrigeração da medicação, o que restringe muitas vezes seu armazenamento e transporte.

Uma opção para o controle glicêmico no DMG consiste no uso de hipoglicemiantes orais, com menor custo global, dispensabilidade de aplicação de injeções e menor risco de hipoglicemia¹³ (A). No entanto, existem grandes preocupações em recomendar esses agentes pelo fato de sabidamente atravessarem a barreira placentária, atingindo a circulação fetal e, dessa forma, poder apresentar risco de teratogênese, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e policitemia¹⁴ (D).

O objetivo dessa revisão é apresentar os hipoglicemiantes orais, metformina e gliburida, como opção terapêutica para gestantes com diabetes gestacional, demonstrando seu perfil de segurança, eficácia e comparando com a droga tradicionalmente usada: a insulina.

Metodologia

No período de janeiro a março de 2014, uma revisão de literatura dos artigos publicados na base de dados do Pubmed/Medline foi realizada. Usaram-se como descritores os termos: “diabetes gestacional”; “gliburida”; “metformina, hipoglicemiantes orais”; e “gravidez”. Aplicaram-se como limites, textos publicados nas línguas Inglesa e Portuguesa, nos últimos dez anos. Foram encontrados um total de 563 artigos, sendo que, após análise de títulos e resumos, 21 foram selecionados para confecção do texto, com base no grau de recomendação e qualidade do estudo. Outros quatro artigos com data de publicação prévia à anteriormente estabelecida foram incluídos na revisão por particular importância ao tema.

Panorama sobre o uso dos hipoglicemiantes

A fisiopatologia do diabetes gestacional é explicada pela elevação de hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário e outros hormônios como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também são hiperglicemiantes.

Estes hormônios contribuem para a alteração do metabolismo materno de glicose e para a mobilização de ácidos graxos livres, gera uma resposta hiperinsulinêmica à estimulação com glicose, parece estimular diretamente a secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas e contribui para a resistência periférica à insulina, típica da gestação¹⁵ (D).

As sulfoniluréias tem como mecanismo de ação o estímulo da secreção pancreática de insulina. Reduzem o débito hepático e aumentam a utilização periférica de glicose. A classe das biguanidas, por sua vez, não estimula a liberação de insulina, mas age reduzindo a glicose nos tecidos periféricos através dos seguintes mecanismos: inibição da neoglicogênese, melhora da sensibilidade periférica à ação da insulina, redução da insulinemia e redução do *turnover* de glicose no leito esplâncnico. No nível celular, aumenta a atividade do receptor de insulina, estimula a síntese de glicogênio e aumenta os níveis séricos do estimulador endógeno da secreção de insulina¹⁶ (C).

Metformina

A Metformina é um hipoglicemiante oral da classe das biguanidas, geralmente utilizado no tratamento do Diabetes tipo 2. Age basicamente aumentando a sensibilidade dos tecidos à insulina, inibindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético¹⁷ (C).

Como aumenta a sensibilidade à insulina e não sua produção, apresenta um baixo risco de hipoglicemia. A dose preconizada é de 1.500 a 2.500 mg por dia, sendo geralmente bem tolerada. Os efeitos colaterais são principalmente relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e desconforto abdominal¹⁸ (C).

A segurança em relação ao uso dos hipoglicemiantes na gestação é uma questão relevante. A Metformina atravessa a barreira placentária, porém, não há relato de efeitos fetais graves ou anomalias congênitas com o seu uso. É um medicamento seguro para uso no período pré-concepcional. Alguns estudos, inclusive, mostram uma redução de mais de dez vezes na incidência de diabetes gestacional em mulheres tratadas neste período¹⁹ (B).

Quando comparada à insulina, a Metformina mostra uma menor taxa de hipoglicemia neonatal grave, porém, não foi observada diferença significativa em relação a outros resultados perinatais, tais como prematuridade, necessidade de fototerapia ou tocotraumatismos¹⁸ (C).

O controle glicêmico com o uso da Metformina é comparável ao obtido com o uso da insulina, apesar de aproximadamente 26% das mulheres tratadas com Metformina necessitarem de posterior complementação com insulino terapia. Porém, quando a insulina se faz necessária, as doses são menores do que quando se utiliza a insulina em monoterapia²⁰ (C).

Gliburida

O uso da Gliburida na gravidez cresceu proporcionalmente à realização de estudos que demonstraram benefícios significativos desta medicação, validando sua utilização como alternativa segura e eficaz no período gestacional. É um hipoglicemiante oral da classe das sulfonilurêias de segunda geração. Seu mecanismo de ação consiste no aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, mas atua, também, aumentando a sensibilidade periférica e reduzindo o *clearance* hepático de insulina. Tem um pico de ação em três horas, com duração de oito horas¹⁹ (B).

É uma droga que atravessa a barreira placentária, de modo que sua concentração no sangue fetal gira em torno de 70% da concentração do sangue materno. Entretanto, não se demonstra associação entre o seu uso e a ocorrência de anomalias congênitas²⁰ (C).

No que diz respeito aos possíveis efeitos impingidos no bem estar fetal, a ocorrência de certos eventos, tais como macrosomia, hipoglicemia neonatal grave e necessidade de admissão em terapia intensiva não são diferentes do que quando se utiliza a insulina²¹ (C). É uma droga bem tolerada e apresenta baixa taxa de hipoglicemia materna, em torno de 1,5% das pacientes²¹ (C).

O bom controle glicêmico é uma meta desejável ou mesmo imprescindível seja qual for a terapêutica utilizada, uma vez que implica em maior chance de sucesso da gestação e em melhores resultados perinatais. Neste quesito, a gliburida mostrou eficácia semelhante à insulina em diversos estudos²² (C).

Outros hipoglicemiantes

Os antidiabéticos orais são, ainda, representados por aqueles que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases) e aqueles que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas). Existem, ainda, os agentes que aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e que diminuem a secreção de glucagon: os inibidores da DPP-IV (gliptinas). Esses, ainda pouco elucidados na gravidez¹³ (A).

Vantagens dos hipoglicemiantes orais sobre a insulina

No Brasil, em 2012, Silva et al.²³ (B) estudaram os impactos perinatais da Metformina e da gliburida no tratamento da diabetes gestacional, demonstrando que a mãe que usou metformina ganhou menos peso durante a gravidez (7,78 *versus* 9,84; $p=0,04$). Não houve diferença ($p>0,05$) nos seguintes desfechos perinatais: porcentagem de cesarianas, idade gestacional do parto, número de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), hipoglicemia neonatal e admissão em unidade de cuidados intensivos ou morte perinatal. Encontraram diferenças no peso (3.193 *versus* 3.387 g; $p=0,01$) e índice ponderal (2,87 *versus* 2,96; $p=0,05$) dos recém nascidos, e nos níveis de glicemia neonatal na 1ª e 3ª hora de vida (61,53 *versus* 55,89; $p=0,01$) entre os grupos da metformina e da gliburida, respectivamente.

Rowan et al.²⁴ (A) fizeram um ensaio clínico randomizado e aberto realizado na Austrália e Nova Zelândia (2002 a 2006) e publicado em 2008 que demonstrou que as mulheres preferiram metformina para o tratamento em relação à insulina. Os desfechos primários considerados foram hipoglicemia neonatal, desconforto respiratório, necessidade de fototerapia, tocotraumatismo, Apgar de 5 minutos inferior a sete e prematuridade. Os desfechos secundários incluíram medidas antropométricas neonatais, controle glicêmico materno, complicações hiperten-

sivas maternas, tolerância à glicose no pós-parto e aceitabilidade ao tratamento. A taxa de desfecho primário composto foi de 32,0% no grupo atribuído a metformina e 32,2% no grupo da insulina (risco relativo – RR: 0,99; IC95% 0,80–1,23). Mais mulheres no grupo da metformina que no grupo de insulina afirmaram que optariam por receber o tratamento que lhe foi atribuído novamente (76,6% *versus* 27,2%; $p < 0,001$). As taxas dos resultados secundários não diferiram significativamente entre os grupos. Não houve efeitos adversos graves associados ao uso de metformina. Em mulheres com DMG, a metformina (sozinha ou suplementada por insulina) não foi associada ao aumento de complicações perinatais em comparação com a insulina.

Em se tratando de eficácia, comparando a metformina à insulina no DMG, Spaulonci et al.²⁰ (C) promoveram um estudo randomizado com 94 mulheres, 47 em cada grupo. Os resultados demonstram que, depois da introdução da droga, níveis mais baixos de glicemia foram observados no grupo que fez uso da metformina ($p = 0,020$), especialmente em função de níveis mais baixos após o jantar ($p = 0,042$). Mulheres que usaram metformina apresentaram menor ganho de peso ($p = 0,020$) e menor frequência de hipoglicemia neonatal ($p = 0,032$).

Em meta análise de 2013, Gui et al.²⁵ (A) avaliaram ensaios clínicos randomizados envolvendo 1.270 participantes e detec-

taram que o ganho de peso médio durante a gestação era mais baixo no grupo da metformina ($n = 1.006$; $p = 0,003$; SMD = 20,47; IC95% 20,77–20,16); a incidência de hipertensão induzida pela gravidez foi significativamente menor no grupo tratado com metformina ($n = 1.110$; $p = 0,02$; OR = 0,52; IC95% 0,30–0,90). Os níveis séricos de glicose de jejum foram significativamente menores no grupo da metformina em comparação com o grupo que precisou de insulina suplementar ($n = 478$; $p = 0,0006$; SMD = 20,83; IC95% 21,31 – 20,36).

Conclusão

A partir do exposto na presente revisão, sugere-se que o uso do hipoglicemiante oral no controle do DMG possa levar o menor ganho de peso materno durante a gestação, menor taxa de hipoglicemia neonatal, melhor controle glicêmico e mais facilidade na adesão ao tratamento. Tais possibilidades favorecem o aprofundamento no conhecimento acerca dos hipoglicemiantes orais nessa terapêutica. Mais estudos clínicos randomizados se fazem necessários no momento atual de discussão sobre os reais benefícios dessas drogas, a fim de definir seu papel efetivo no tratamento do DMG, consolidando, ou não, sua recomendação e seu uso amplo.

Leituras suplementares

- Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):989–997.
- American Diabetes Association. Summary of Revisions for the 2009. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl):S62-7.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and its Complications from Preconception to the Postnatal Period.* London: RCOG Press; 2008.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002.
- Kalra B, Gupta Y, Singla R, Kalra S. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. *N Am J Med Sci.* 2015;7(1):6-12.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477-86.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1339-48.
- American Diabetes Association: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(suppl 1):S62–S69.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Roberts SA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477–2486.
- Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice bulletin no. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122:406-16.
- Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1998;21(suppl 2):B91–8.
- Homko CJ, Reece EA. Insulins and oral hypoglycemic agents in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(11):679-86.
- Meira PFO. Antidiabéticos orais (Metformina e Gliburida) no tratamento da diabetes mellitus gestacional (DMG): revisão sistemática com metanálise (dissertation). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
- Hague WM, Davoren PM, McIntyre D, Norris R, Xiaonian X, Charles B. Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance? *BMI.* 2003;327:880..
- American Diabetes Association. Gestational Mellitus Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(Suppl 1):S103-S105.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.
- Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med.* 2014;31(3):282-91.
- Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism.* 2013;62(11):1522-34.
- Berggren EK, Boggess KA. Oral Agents for the Management of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):827-36.
- Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):34.e1-7.
- Caritis SN, Herbert MF. A Pharmacologic Approach to the Use of Glyburide in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1309-12.
- Tempe A, Mayanglambam RD. Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(6):1147-52.
- 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.
- Rowan JA; MiG Investigators. Um julgamento em andamento: diabetes gestacional (tratamento com metformina em comparação com a insulina - Metformina em Diabetes Gestacional (MiG)). *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):S214-9.
- Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e64585.