

# ALTERNATIVAS À INSULINOTERAPIA DISPONÍVEIS NO SUS PARA GESTANTE COM DIABETES GESTACIONAL

## ALTERNATIVES TO INSULINOTHERAPY AVAILABLE IN SUS FOR PREGNANT WITH DIABETES GESTACIONAL

BRENO DOS SANTOS ANTUNES JÚNIOR<sup>1</sup>, CAMYLLE DE SOUSA SALES<sup>1</sup>, DANIELLE CRISTINE RODRIGUES MARTINS SILVA<sup>1</sup>, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA<sup>2</sup>

1. Acadêmico do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior; 2. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH; Professor Doutor da disciplina de Saúde da Mulher do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES).

\* Rua Laguna, 480, apto 201, Veneza 1, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-250. [brenoantunes33@gmail.com](mailto:brenoantunes33@gmail.com)

Recebido em 25/04/2019. Aceito para publicação em 27/05/2019

### RESUMO

O diabetes gestacional é classificado como qualquer intolerância a carboidratos, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação. Sua incidência tem aumentado gradativamente devido à epidemia de obesidade instalada atualmente. O tratamento de primeira escolha é a insulina, porém seu manejo é cercado de obstáculos, como má adesão e frequentes eventos de hipoglicemia materna. Os anti-hiperglicemiantes orais são uma opção atraente e se apresentam como a preferência das gestantes, contudo sabe-se que esses medicamentos conseguem atravessar a barreira placentária e os riscos dessa exposição a longo prazo ainda carecem de mais estudos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes gestacional, tratamento, metformina, glibenclamida, insulina.

### ABSTRACT

Gestational diabetes is classified as any carbohydrate intolerance, first diagnosed during gestation. Its incidence has increased gradually due to the epidemic of obesity currently installed. The first-choice treatment is insulin, but its management is surrounded by obstacles such as poor adherence and frequent events of maternal hypoglycaemia. Oral antihyperglycaemic agents are an attractive option and are presented as the preference of pregnant women, however it is known that these drugs can cross the placental barrier and the risks of this long-term exposure still require further studies.

**KEYWORDS:** Gestational diabetes, treatment, metformin, glibenclamide, insulin.

### 1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) tem-se tornado um problema de saúde pública, graças ao aumento significativo de sua prevalência nos últimos anos. A causa atribuída a esse problema se deve à epidemia de obesidade<sup>1</sup>.

Associado ao aumento do DMG, há também o aumento de complicações decorrentes da doença e de

um tratamento realizado de forma ineficaz<sup>2</sup>.

A definição de DMG, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é “uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco”<sup>3</sup>.

Atualmente, a American Diabetes Association (ADA) recomenda que as mulheres diagnosticadas com DMG no primeiro trimestre da gestação sejam classificadas como diabéticas tipo II, e as diagnosticadas no segundo e terceiro trimestre devem ser classificadas como DMG<sup>4</sup>.

O DMG é a doença metabólica mais prevalente em gestantes e atinge de 3 a 25% das gestações, dependendo da população estudada e do critério diagnóstico utilizado<sup>3</sup>.

Como fatores de risco para DMG, citam-se obesidade, idade materna, história familiar de diabetes mellitus tipo II e síndrome dos ovários policísticos. Tipicamente o DMG se apresenta de forma assintomática, porém aumenta as chances de pré-eclâmpsia, depressão e incidência de cesárea. Para as crianças nascidas de mães portadoras de DMG e tratadas de forma indevida, há consequências como hipoglicemia, icterícia, risco aumentado para obesidade e diabetes mellitus tipo II na vida adulta. Sendo assim, a terapêutica do DMG se baseia basicamente em manter o controle glicêmico da gestante a fim de evitar as sérias complicações de um tratamento negligenciado<sup>1</sup>.

Portanto, o presente estudo foi realizado a fim de comparar os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o manejo do DMG. São eles: insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), insulina regular, metformina e glibenclamida. A finalidade é identificar quais os medicamentos mais seguros para se realizar a terapêutica da gestante com DMG. Apesar de a insulina ser considerada a primeira escolha no tratamento, existem desafios a serem enfrentados no sucesso da terapêutica. Os anti-hiperglicemiantes orais, se tornam uma opção atraente para as pacientes, e a comprovação da segurança de

usá-los na gestação é imprescindível, para que esses sejam realmente aceitos como uma opção adequada de tratamento. A importância desta revisão é baseada na alta prevalência atual do DMG, na relação de um tratamento eficaz e com boa adesão, que traga impactos positivos, diminuindo comorbidades para a mãe e para a criança, além do sucesso do tratamento que depende de bons estudos e informações a respeito da terapêutica disponível.

Este estudo irá conceituar o que é o DMG assim como descrever os princípios farmacológicos dos medicamentos usados no SUS para o tratamento; será apresentado o nível de segurança de cada um dos medicamentos aqui abordados e também serão avaliados os impactos maternos e fetais provocados pelo uso das medicações, comparando os riscos e benefícios entre os medicamentos citados.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Cochrane Library, National Library of Medicine (PubMed); Scientific Electronic Library Online (SciELO), além de publicações em livros de farmacologia com ênfase nos hipoglicemiantes orais e insulino-terapia, emitidos nos últimos três anos (2015-2018). Para a busca, foram utilizados os descritores “diabetes gestacional” e “tratamento”. A princípio foram encontradas 2872 publicações: 2799 na língua inglesa; 32 na portuguesa; e 65 na espanhola. Os critérios para seleção dos materiais foram ano de publicação, relação dos conteúdos aos objetivos propostos e também foram avaliados a segurança e veracidade das publicações. Assim, foram excluídas 2840 produções e mantidas 32, finalizando o referencial teórico.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### O Diabetes Gestacional

A definição de DMG originalmente aceita é aquela dada pela ADA<sup>5</sup> “...qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez”.

O boletim prático do The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), de fevereiro de 2018, define o diabetes mellitus gestacional como uma condição que ocorre durante a gestação em que a gestante desenvolva intolerância a carboidratos em vários níveis<sup>6</sup>.

Liang *et al* (2017)<sup>1</sup> define o diabetes mellitus gestacional como uma circunstância em que uma mulher previamente saudável, durante a gestação, desenvolve hiperglicemia resultante de uma intolerância à glicose.

Sabe-se que hoje, com o aumento importante de casos de diabetes, tanto durante a gravidez quanto na sua ausência, diferenciar a doença se tornou tão importante quanto conceituá-la. Portanto, atualmente o “Diabetes Gestacional” é considerado a doença diagnosticada na segunda metade da gestação. Já o

“Diabetes mellitus na gestação” são os casos comprovados na primeira metade. Para Hoff *et al.* (2015)<sup>2</sup>, pontuar os diferentes conceitos é de suma importância, visto que uma paciente que manifeste o diabetes antes da prenhez provavelmente terá a hiperglicemia interferindo no desenvolvimento fetal, o que pode levar a malformações. Já aquela cujo desenvolvimento da doença acontece durante a gravidez apresenta maiores chances de seus filhos nascerem macrossômicos<sup>2</sup>.

A alta prevalência do diabetes, seja “Diabetes Gestacional” ou “Diabetes mellitus na gestação”, gera inúmeras onerações ao sistema público de saúde. Nos países ainda em desenvolvimento como o Brasil, o desafio é ainda maior<sup>3</sup>.

Tudo isso pode ser minimizado com o correto manejo das pacientes após a confirmação do diagnóstico. A terapêutica medicamentosa é um dos mais importantes pilares da patologia, associado as mudanças no estilo de vida, a fim de evitar complicações materno-fetais. Analisar e empregar o correto uso dos medicamentos se torna imprescindível no atual contexto de saúde pública<sup>2</sup>.

Além disso, os medicamentos usados representam custos elevados para a paciente e sua família. Sendo assim, mulheres que não têm condições de arcar com o tratamento podem recorrer ao sistema público, e este deve fornecer uma terapêutica eficaz e segura para a gestante e para o feto. Como a demanda de pacientes que recorrem ao sistema público é grande, é importante que o tratamento tenha um custo adequado que viabilize o fornecimento contínuo, garantindo, assim, que não ocorra a falta de medicamentos para nenhuma gestante<sup>3</sup>.

Todavia, antes da discussão sobre o controle e terapêutica, deve-se fazer o rastreio e o diagnóstico dessas gestantes. Apesar de existirem algumas divergências sobre se o rastreamento deve ser feito para todas as gestantes ou apenas para aquelas com fatores de risco, o mais aceito e que vamos adotar é o rastreamento universal<sup>2</sup>.

Historicamente, o rastreio para o DMG consistia basicamente em colher o histórico médico da gestante, principalmente no histórico de gestações anteriores. Em 1973, houve o início de uma mudança para que a triagem fosse realizada por meio do teste oral de tolerância à glicose com 50g de dextrosol em duas etapas. Esse teste foi amplamente aceito na época como triagem. Desde então, muitos obstetras usam esse teste aliado à história prévia e familiar da gestante. O teste consiste em rastrear mulheres com fatores de risco entre 24 e 28 semanas de gestação com a ingestão de 50g de dextrosol, observando, então, o aumento da glicemia da paciente, tendo como ponto de corte a glicemia de 140 mg/dL após 1h. Então, se a glicemia atingir o ponto de corte, o teste será positivo, e a paciente será encaminhada para a segunda etapa, que pode ser realizada com a ingestão de 100g ou 75g de glicose<sup>6</sup>.

Entretanto, segundo Silveira Filho (2018)<sup>7</sup>, a

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IASDPG) instruiu que o rastreio para a doença deve ser realizado universalmente em todas as gestantes no primeiro trimestre. Se o resultado da glicemia em jejum for menor que 92 mg/dL, deve ser realizado o Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG), com a ingestão de 75g de dextrosol, acompanhando o aumento da glicemia por 1 hora e 2 horas entre 24-28 semanas de gestação, para o diagnóstico.

Não existe um consenso aceito por todas as instituições sobre o melhor teste de rastreio para o diabetes mellitus gestacional. A ADA relata que a hemoglobina glicosilada também pode ser usada em conjunto com o TOTG para o rastreio. Porém, não deve ser usada sozinha devido a sua baixa sensibilidade. Os que defendem o teste com 50g de glicose relatam que houve menos falso-positivo no teste e que 75g de glicose aumentam a prevalência da doença e, como consequência, todos os custos relacionados a ela<sup>6</sup>.

Recentemente foi levantada a questão de antecipar o rastreamento de DMG para 18 a 20 semanas de gestação para levar a desfechos gestacionais melhores. No entanto não houve comprovação da relevância<sup>7</sup>.

Já a recomendação que se vai adotar neste trabalho será a da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). A SBD propõe solicitar uma glicemia de jejum para todas as gestantes na primeira consulta pré-natal. Se o resultado da glicemia vier  $\geq 126$  mg/dL, comprova-se aquela diabetes anterior à gestação; caso a glicemia for no intervalo  $\geq 92$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL, comprova-se então a diabetes gestacional, porém esse resultado deve ser repetido e confirmado. Em qualquer idade gestacional, glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL é compatível com diabetes evidente<sup>2,3</sup>.

Para aquelas gestantes cujo resultado foi  $< 92$  mg/dL, deverá ser realizado o exame de TOTG com 75g de dextrosol entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana de gestação. São exemplos de resultados alterados: glicemia jejum  $\geq 92$  mg/dL, glicemia 1 h após 75g dextrosol  $\geq 180$  mg/dL e glicemia 2 h após 75g dextrosol  $\geq 153$  mg/dL<sup>3</sup>.

Se confirmada por meio desses exames a patologia em questão, deve-se então focar no controle dessa glicemia para evitar complicações tanto para a mãe quanto para o feto. Duas maneiras podem ser adotadas com essa finalidade: pode-se adotar em um primeiro momento medidas não farmacológicas que consistem basicamente em uma dieta, de preferência realizada e acompanhada por um nutricionista, e atividade física regular de pouco impacto. Caso em 15 dias não houver o controle glicêmico desejado, será necessário associar medidas farmacológicas como hipoglicemiantes orais e/ou insulina<sup>2</sup>.

## Princípios Farmacológicos e classificação de segurança dos medicamentos

### Insulina

A insulina é formada por duas cadeias peptídicas ligadas por duas pontes de dissulfeto. Suas principais

ações são compostas por aumento da captação de glicose e aumento da síntese de glicogênio, diminuição da glicogenólise e da gliconeogênese. Os principais estímulos para sua secreção são a elevação aguda da glicemia e as incretinas glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) e glucagon-like peptide-1 (GLP-1). A insulina é o principal hormônio que controla o metabolismo intermediário, atuando sobre fígado, gordura e músculos. Trata-se de um hormônio anabólico com o objetivo de conservar os combustíveis energéticos ao facilitar a captação e o armazenamento de glicose, aminoácidos e lipídios após uma refeição. O efeito principal é aumentar as reservas de glicogênio hepático. Anteriormente, a insulina para uso terapêutico era de origem porcina ou bovina; hoje ela é produzida pelas tecnologias do DNA recombinante, sendo quase inteiramente humana. A insulina não pode ser administrada pela via oral porque é degradada no trato gastrointestinal. Habitualmente é administrada pela via subcutânea; em situações de emergência, ela pode ser administrada pelas vias intravenosa e intramuscular. Quando absorvida, a insulina apresenta meia-vida de eliminação de, em média, 10 minutos. Ela é inativada enzimaticamente pelo fígado e pelos rins, e 10% do medicamento é eliminado na urina. As diferentes formulações variam em relação ao tempo de pico de efeito e duração da ação<sup>8</sup>.

### Insulina regular

A insulina regular é uma insulina zíncica cristalina solúvel, de ação curta. Ela é obtida pelas técnicas de DNA recombinantes. O início de seu efeito ocorre após 30 minutos da administração com injeção subcutânea, e atinge o pico de ação em média após 2-3 horas. Sua duração atinge cerca de 5-8 horas. A insulina regular não deve ser administrada concomitante à refeição: sua administração deve ser feita de 30 a 45 minutos antes para coincidir o aumento da glicemia pós-prandial com o início de ação do medicamento. Tanto a duração quanto o início de efeito e até a intensidade da ação máxima aumentam de acordo com a dose administrada<sup>9</sup>.

### Insulina NPH

Conhecida por ter ação intermediária, a insulina NPH tem absorção e início de ação mais demorados devido à combinação de quantidades apropriadas de insulina e de protamina. Após a injeção, enzimas proteolíticas degradam a protamina, possibilitando a absorção do medicamento. O início de ação da NPH ocorre em média após 2 a 5 horas e apresenta duração de 4 a 12 horas. Geralmente é usada em esquemas intercalados com outros tipos de insulina como a regular, por exemplo, com administrações 2 a 4 vezes ao dia para manutenção do hormônio. O uso clínico da NPH tem caído em popularidade devido a sua farmacocinética complexa associada ao surgimento de

análogos de insulina de ação longa com ação mais previsível e fisiológica<sup>9</sup>.

Para a SBD, a dose inicial de insulina no tratamento do DMG deve-se iniciar com 0,5 U/kg, com ajustes individualizados à resposta terapêutica de cada gestante. Em geral, os esquemas associam insulinas humanas de ação rápida e intermediária. A insulina NPH é a primeira escolha entre as insulinas basais e possui nível de segurança evidência B<sup>3</sup>.

### Metformina

A metformina foi comercializada pela primeira vez como medicamento em 1957. Ela atua com diversos mecanismos, entre eles são citados: modulação do apetite, modulação da esteroidogênese, ativação da proteína quinase ativada pela AMP (AMPK), além de efeitos sobre a microbiota intestinal. Sua principal função é diminuir a produção de glicose no fígado. A metformina também interfere na absorção de vitamina B12, resultando em uma diminuição de 10 a 30% nos níveis de cianocobalamina; felizmente é raro que essa diminuição cause anemia. O tecido embrionário inicial pareceu não responder à exposição de metformina, o que pode ser explicado pelo baixo número de transportadores catiônicos orgânicos. Esse fato concede a segurança de que a metformina não está associada a efeitos teratogênicos. Dois efeitos diretos da metformina são inibição da cadeia respiratória na ativação das mitocôndrias e AMP quinase. Ambas as vias apresentam potencial de interferir no crescimento fetal, pois são utilizadas na proliferação de tecidos e de hormônios. Outra preocupação a respeito do tratamento com metformina é a presença de acidose láctica, presente em 5/100.000 pacientes tratados<sup>10</sup>.

Para Rang (2016)<sup>8</sup>, a metformina pertence à classe das biguanidas, e ela atua com ações que incluem:

- Diminuição da gliconeogênese (produção da glicose hepática);
- Aumento da captação de glicose e utilização da mesma pelo músculo esquelético;
- Diminuição da absorção de carboidratos no intestino;
- Aumento da oxidação de ácidos graxos;
- Diminuição das lipoproteínas circulantes LDL (de baixa densidade) e VLDL (alta densidade).

Dentre essas ações, é importante ressaltar como principal a diminuição da gliconeogênese. Isso ocorre ao inibir o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. Quando ocorre uma diminuição de energia hepática, a AMPK é ativada, enzima essa, importante no controle metabólico. A ativação da AMPK leva ao aumento da expressão de genes importantes para a gliconeogênese. A metformina apresenta meia-vida de aproximadamente 3 horas, e sua eliminação é realizada de forma inalterada na urina. A metformina não se liga às proteínas plasmáticas, por isso não é metabolizada e acaba sendo excretada pelos rins na forma do composto ativo<sup>8</sup>.

Quanto à farmacodinâmica da metformina, esta atua diminuindo a liberação de glicose hepática,

aumenta a captação de glicose periférica nos músculos e adipócitos e diminui a captação intestinal de glicose. Também é conhecida por aumentar a secreção do GLP-1 nas células intestinais<sup>11</sup>.

Devido à interrupção da gliconeogênese, o medicamento pode acabar interferindo também no metabolismo hepático do ácido láctico. Nos pacientes portadores de insuficiência renal, o medicamento se acumula e com isso se aumenta o risco de acidose láctica, complicação que parece estar relacionada com a dose do remédio. Nos Estados Unidos, a metformina não é recomendada para mulheres com níveis séricos de creatinina acima de 1,4 mg/dL<sup>9</sup>.

A metformina é conhecida por aumentar a secreção de GLP-1, a partir de células intestinais. Com sua depuração aumentada na gestação, discute-se que doses maiores devem ser utilizadas para se obter melhor desempenho do tratamento<sup>12</sup>.

Romero *et al.* (2017)<sup>13</sup> descrevem que os benefícios decorrentes do tratamento com metformina se dão por dois mecanismos: supressão da atividade celular da atividade metabólica das mitocôndrias e o sistema celular de detecção de nutrientes. Quanto à segurança na gestação, o peso da molécula de metformina é determinado em 129 daltons, passando livremente pela barreira placentária por difusão direta, sem facilitar a transferência de glicose. No Reino Unido, a metformina está classificada como nível de segurança B; na Austrália é considerada nível de segurança C. Nenhum malefício ao feto é atribuído à metformina quando comparada aos tratamentos realizados com insulina e glibenclâmida.

A posologia da metformina na gestação deve ser administrada com aumento gradativo a fim de diminuir efeitos indesejados, como a intolerância gastrointestinal. Inicia-se com a dose mínima de 500mg/dia e vai-se aumentando-a de acordo com a resposta individual da paciente. Não deve ultrapassar a dose máxima de 2.500 mg/dia<sup>13</sup>.

A princípio será iniciada 500mg à noite por uma semana, posteriormente será aumentada a dose para 500mg duas vezes ao dia. É importante investigar o funcionamento da função renal da paciente antes de iniciar o tratamento, solicitando o exame laboratorial de creatinina. Caso sejam necessárias altas doses para se manter o controle glicêmico, o máximo indicado é de 2500 a 3000 mg/dia, divididas em duas ou três tomadas<sup>6</sup>.

No estudo de Simmons (2015)<sup>14</sup>, afirma-se que o tratamento com metformina é seguro para lactantes, pois os níveis encontrados no leite materno são em torno de 0,4% da concentração materna.

Segundo a SBD<sup>3</sup>, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) classifica a metformina como nível de segurança B durante a gestação, ou seja, os estudos desenvolvidos em animais não apontaram riscos ao feto. Existe um estudo controlado que concluiu a segurança da metformina a partir do segundo trimestre de gestação; apesar disso ainda faltam estudos para essa abordagem.

## Glibenclamida

A glibenclamida é classificada como uma sulfonilureia de segunda geração. Ela é metabolizada pelo fígado e transformada em produtos que desenvolvem baixas atividades hipoglicemiantes. Os metabólitos são excretados pelos rins, e uma parte é excretada na bile. Quanto à posologia, a dose inicial é de 2,5 mg/dia ou até menos; já as doses de manutenção são de 5 a 10 mg/dia sendo administradas uma vez ao dia, pela manhã. O medicamento é contraindicado para pacientes portadores de insuficiência renal ou comprometimento da função hepática. A principal ação das sulfonilureias se aplica ao aumento da liberação de insulina no pâncreas. O medicamento possui um ligante de alta afinidade, que está associado a um canal de potássio sensível ao trifosfato de adenosina (ATP) retificador interno da célula beta pancreáticas. Quando ocorre a ligação entre a sulfonilureia e o receptor, o efluxo de íons de potássio através do canal passa a ser inibido; como resultado ocorre a despolarização. Essa despolarização provoca a abertura de um canal de cálcio regulado por voltagem, com consequente influxo de cálcio e liberação de insulina pré-formada. As sulfonilureias de segunda geração são compostas com maior afinidade pelo seu receptor, quando comparadas aos representantes de primeira geração. Por essa razão são necessárias doses menores para se obter o mesmo resultado. Portanto, os agentes de segunda geração são consagrados como sendo superiores por apresentarem menos interação medicamentosa<sup>9</sup>.

Resumindo a atividade da glibenclamida, esta atua diminuindo a gliconeogênese do fígado, estimula a liberação de insulina, aumenta a utilização de glicose periférica e pode também melhorar a sensibilidade à insulina<sup>15</sup>.

De acordo com o estudo de Patti *et al.* (2018)<sup>12</sup>, a glibenclamida realiza, sim, a passagem placentária, porém ela é difundida de volta por transportadores que realizam esse trajeto contrário do feto para a mãe. Essa vertente é defendida também no estudo de Malek & Davis (2016)<sup>16</sup>, que atribui à transportadora placentária BRCP (Breast Cancer Resistance Protein) esse benefício de segurança.

Ainda alinhado a esse fundamento, o ACOG<sup>6</sup> relata que a farmacodinâmica do medicamento consiste em sua ligação aos receptores dos canais de potássio da adenosina trifosfato das células beta pancreáticas, aumentando a produção de insulina e a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos. O medicamento também não deve ser prescrito para pacientes com histórico de alergia à sulfa.

As sulfonilureias foram desenvolvidas a partir da descoberta despretensiosa de um derivado do medicamento usado no tratamento da febre tifoide que causava hipoglicemia. Elas são bem absorvidas após a administração via oral, desenvolvendo sua concentração máxima em uma média de 2 a 4 horas<sup>8</sup>. Quanto à posologia, comumente são utilizadas de 2,5 a 20 mg/dia em doses divididas durante o dia. Estudos realizados durante a gestação afirmam que possa ser

necessário até 30 mg/dia do medicamento para se atingir o controle glicêmico adequado<sup>6</sup>.

De acordo com Rang (2018)<sup>8</sup>, a maior parte das sulfonilureias atravessam a placenta e estão presentes no leite materno também, por isso o uso durante a gravidez e a lactação seria contraindicada. A glibenclamida apresenta duração de ação de 18 a 24 horas, e 50% do medicamento é eliminado inalterado nas fezes.

Segundo a SBD<sup>3</sup> a glibenclamida é classificada como nível de segurança C em seu uso durante a gestação.

Dentre as principais preocupações levantadas a respeito dos hipoglicemiantes orais na gestação, está em destaque a influência da passagem placentária desses medicamentos sobre o feto. A glibenclamida, por exemplo, quando analisado o sangue do cordão umbilical em pacientes expostas ao medicamento, não foi detectada, porém posteriormente foi comprovada sua capacidade de cruzar a barreira placentária. A respeito da metformina, também é comprovada sua capacidade de driblar a barreira, sendo o nível de exposição fetal comparado aos níveis maternos. O questionamento é sobre a interferência na homeostase dos descendentes devido a essa exposição. Causaria uma pré-disposição ao diabetes tipo 2 na vida adulta dos fetos expostos? Ainda não se sabe dizer<sup>6</sup>.

Os piores desfechos neonatais atribuídos ao tratamento com glibenclamida podem ser explicados pela exposição fetal ao medicamento, pois pode provocar a produção de insulina fetal e, com isso, gerar maiores índices de hipoglicemia para a prole<sup>17</sup>. Inclusive o estudo de Balsells *et al.* (2015)<sup>18</sup> também concorda que a passagem placentária pode ser responsável pelos índices elevados de macrossomia e hipoglicemia no grupo submetido ao tratamento com glibenclamida.

## Riscos maternos e fetais

Quando o controle da glicemia materna não é alcançado com medidas não medicamentosas como mudança de estilo de vida, a insulina é indicada como primeira escolha de tratamento. Porém sabe-se que a terapêutica com insulina depende de uma boa adesão pela paciente para obtenção da eficácia esperada. Alguns fatores se tornam obstáculos no êxito dessa adesão. São eles medo de hipoglicemia, medo de aplicar a insulina, baixa cognição, não saber fazer as aplicações corretamente, entre outros cenários. Dessa forma, apesar de ser a primeira escolha, a insulina em alguns casos não se apresenta como melhor opção terapêutica<sup>2</sup>. Neste trabalho, aborda-se uma análise comparativa entre os estudos selecionados.

As opções terapêuticas mais usadas e disponíveis no SUS são a metformina e a glibenclamida, dois hipoglicemiantes orais muito utilizados para estabelecer o controle glicêmico. Porém sabe-se que esses agentes ultrapassam a barreira placentária e, por isso, o uso na gravidez ainda é controverso. Não são

conhecidos seus efeitos a longo prazo sobre o feto. Sendo assim, esses fármacos ainda não são liberados pela ANVISA e pelo Food and Drug Administration (FDA)<sup>2</sup>.

### Metformina

A metformina é conhecida por provocar como principal efeito adverso a intolerância gastrointestinal. Ainda assim, na pesquisa de satisfação e preferência das usuárias, elas optaram pelo tratamento com metformina ao tratamento realizado com insulina<sup>18</sup>. Quando comparada à terapia com insulina, a metformina apresentou vantagens, como menor ganho de peso materno, menores taxas de hipertensão gestacional e menor glicemia pós-prandial. Por outro lado, aumentou as taxas de partos prematuros<sup>19</sup>.

Como já apontado, os principais efeitos colaterais decorrentes do uso de metformina são relacionados a sua intolerância gastrointestinal; são exemplos de efeitos adversos náuseas, vômitos e diarreia. Esses podem ser minimizados ao se fazer o aumento gradativo da dose e com a recomendação do uso junto às refeições, a fim de amenizar a intolerância. O ACOG<sup>6</sup> cita um grande estudo, intitulado Metformina em Diabetes Gestacional (MiG), realizado com 751 mulheres que receberam aleatoriamente terapias com metformina e insulina. As principais conclusões a respeito dessa análise de estudos comparativos são que as mulheres expostas ao tratamento com metformina apresentaram, maiores taxas de parto prematuro e como fator benéfico obtiveram menos hipertensão durante a gestação.

Ainda levando em conta todos os relatos, existe um grupo de mulheres em que a metformina pode ser usada como opção terapêutica. Nesse grupo estão inclusas mulheres que se recusam a fazer o tratamento com insulina, ou pacientes a quais o obstetra acredita serem incapazes de realizar o tratamento com a insulina de forma correta e eficaz, ou até mesmo pacientes inclusas em cenários socioeconômicos que impedem o tratamento com insulina<sup>6</sup>.

Vanlalhruii *et al.* (2018)<sup>20</sup> realizaram um estudo na Índia a respeito da segurança da metformina quando iniciada do primeiro trimestre de gestação. A conclusão a respeito desse trabalho foi que a metformina é uma opção terapêutica segura e eficaz e não apresentou desfechos prejudiciais a mães e fetos expostos a seu uso desde o início da gestação. Porém foram evidenciadas as chances aumentadas para partos prematuros. Sendo assim, ressaltam a importância de um acompanhamento contínuo e adequado das gestantes tratadas com metformina.

Outro dado importante a ser relatado a respeito da terapêutica com metformina é seu uso em pacientes portadoras da Síndrome do Ovário Policístico (SOP): muitas mulheres fazem o uso contínuo da metformina para o tratamento da síndrome e são recomendadas a interromper o tratamento no segundo trimestre da gestação. Porém o estudo realizado por Feng *et al.* (2015)<sup>21</sup> concluiu ser favorável à continuação do

tratamento com metformina ao longo de toda a gestação nessas pacientes. Os resultados apresentados no estudo incluíram diminuição do risco de aborto espontâneo e de parto prematuro para as pacientes que continuaram o tratamento até o fim da gestação. Apesar disso, a ADA ainda reporta que as mulheres com SOP em uso de metformina não devem continuar o tratamento caso a gestação se confirme<sup>22</sup>.

De acordo com Qvigstad (2018)<sup>10</sup>, as mulheres portadoras de SOP que usaram a metformina no início da gestação não apresentaram risco teratogênico aumentado.

O estudo de Ashoush *et al.* (2016)<sup>23</sup> defende o tratamento realizado com metformina. Seus resultados demonstraram que as gestantes submetidas a esse tratamento obtiveram desfechos favoráveis, ganhando menos peso e apresentando menos episódios de hipoglicemia do que as gestantes tratadas com insulina em monoterapia. Nesse estudo não foram encontrados maiores riscos de partos prematuros no grupo submetido à metformina. Entretanto algumas gestantes precisaram associar insulina ao esquema terapêutico para manter o controle glicêmico. Isso reforça a necessidade de estudos comprovando a segurança efetiva da metformina, por ser um tratamento eficaz, com nível de adesão muito maior que a insulina e por ser uma opção que economizaria muitos custos no tratamento do DMG.

Dentro dessa ótica, o artigo intitulado “Metformina, a aspirina do século 21”, desenvolvido por Romero *et al.* (2017)<sup>13</sup>, reforça que as gestantes obesas tratadas com metformina apresentaram prevenção para hipertensão arterial e pré-eclâmpsia, além de ganharem menos peso na gestação. O estudo reconhece a passagem placentária do medicamento, porém afirma que os níveis encontrados no cordão umbilical não representam efeitos teratogênicos ou qualquer malefício ao feto. Foram acompanhadas as crianças nascidas de mães tratadas com metformina até os dois anos de idade, e os resultados foram semelhantes às de mães tratadas com insulina. Felizmente os resultados sugerem que as crianças que estiveram em contato com a metformina desenvolveram distribuição de gordura corporal mais adequada do que os filhos de mães tratadas com insulina. As mães tratadas com metformina desenvolveram menos casos de hipoglicemia. E também houve diminuição na incidência de crianças grandes para a idade gestacional (GIGs) nesse grupo.

Ainda sobre os achados do tratamento com metformina, Patti *et al.* (2018)<sup>12</sup> também exibem como resultados que as gestantes ganharam menos peso e desenvolveram menos doenças hipertensivas na gestação. Porém, nesse estudo foram avaliadas crianças até 9 anos, nascidas de mães que usaram metformina na gestação. Até os dois anos, essas crianças não apresentaram diferenças das crianças do grupo da insulina, mas aos 9 anos foram classificadas como maiores quando comparadas ao outro grupo e com uma certa predisposição à dislipidemia, quadro que pode ser

explicado pelas mães tratadas com metformina desenvolverem taxas mais elevadas de triglicérides no final da gestação. Porém esses dados requerem mais estudos para serem confirmados. O estudo MiG forneceu dados que asseguram a eficácia e segurança do tratamento no segundo e terceiro trimestre da gestação<sup>14</sup>. Ainda sobre os resultados do MiG, ao se fazer o acompanhamento das crianças até os dois anos de idade ficou evidente que o tratamento com metformina pode interferir na distribuição da gordura corporal. Porém a massa gorda só aumentou nas extremidades e não houve influência no aumento de gordura visceral, o que foi interpretado como não sendo prejudicial à saúde da criança. No quesito medida testicular, não foram encontradas diferenças entre as crianças nascidas de mães tratadas com insulina<sup>10</sup>.

Hedrington e Davis (2017)<sup>15</sup> explanaram resultados também promissores sobre o tratamento com metformina. São citados menos casos de hipoglicemia neonatal, menos internações em UTI, menos ganho de peso materno, menos icterícia neonatal e menos incidência de desconforto respiratório para o feto. Em relação ao acompanhamento prolongado das crianças do grupo da metformina, não foram relatadas diferenças de crescimento e composição corporal em relação às crianças do grupo da insulina.

Para Damm & Mathiesen (2015)<sup>24</sup>, ao se avaliar continuamente as crianças que foram expostas a metformina em seu período fetal, ao completar 1 ano de idade, embora tenham nascido adequadamente para a idade gestacional (AIG), elas apresentavam índice de massa corporal (IMC) maior do que as que não foram expostas ao medicamento. Além disso se mostraram mais pesadas e com um pequeno aumento da glicemia de jejum. Por isso os autores não recomendam o uso rotineiro do medicamento. Porém ressaltam que avaliação médica de todo o contexto em que a paciente está inserida é fundamental para indicar a melhor terapêutica individualizada.

Como a metformina funciona reduzindo a resistência à insulina, isso se torna um fator protetor das células beta dos descendentes, o que pode prevenir a predisposição de diabetes mellitus tipo 2 e obesidade na vida adulta. Com a eliminação renal aumentada na gestação, a farmacocinética da metformina é alterada, e isso pode levar a um aumento de até 20% da dose de metformina na gravidez. Uma consideração importante a ser colocada é que a terapêutica com metformina pode estar associada à deficiência de vitamina B12 materna. Esse fator, se não acompanhado e tratado, pode ser responsável por predisposição de diabetes mellitus tipo 2 no futuro das crianças. Porém esse dado não é ainda confirmado e certamente é improvável que se confirme. Sabe-se que isso não se aplica às mulheres com SOP que fizeram o tratamento com metformina.

De qualquer forma, seria prudente fazer o acompanhamento dos níveis de vitamina B12 em mulheres com fatores de risco, como as vegetarianas, por exemplo<sup>14</sup>.

Qvigstad (2018)<sup>10</sup> conclui seu estudo estabelecendo que o tratamento realizado com a metformina tem-se mostrado eficaz, sem aumento de efeitos teratogênicos ou malformações quando comparado às outras opções terapêuticas. Portanto, em gestações com crescimento fetal adequado e função renal materna dentro da normalidade, a metformina deve, sim, ser considerada como uma boa opção terapêutica.

A respeito do cenário brasileiro, um estudo de coorte retrospectivo em uma maternidade pública avaliou os desfechos neonatais dos recém-nascidos (RN) de mães diabéticas submetidas a diferentes tratamentos; entre eles estão insulina, metformina e insulina + metformina. Os resultados apresentados sugerem que mulheres tratadas com metformina demonstraram menos chances de terem filhos pequenos para a idade gestacional (PIGs): ao contrário, tiveram mais chances de seus filhos serem AIGs. Já as gestantes tratadas com insulina mostraram menores números de partos prematuros e mais casos descritos como GIGs. Com relação à terapia combinada, prevaleceram os efeitos da insulina, causando menos partos prematuros e mais RN GIGs. As diferentes opções terapêuticas abordadas não demonstraram diferenças para via de parto, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e avaliação de APGAR ao nascer<sup>25</sup>.

### Glibenclamida

Quanto à glibenclamida, é um medicamento que apresenta maiores evidências de efeitos prejudiciais ao feto e à gestante. Estudos anteriores apontam para riscos aumentados de macrosomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e natimortos para os fetos e taxas aumentadas de pré-eclâmpsia e hipoglicemia para a gestante, quando comparados ao uso da insulina. Também ficou evidente que não há superioridade significativa quanto ao controle glicêmico eficaz; pelo contrário, uma porcentagem de 4 a 16% das gestantes em uso de glibenclamida necessitaram de suplementação de insulina para manter o controle glicêmico adequado. Sabe-se também que glibenclamida atravessa a placenta e, da mesma forma como acontece com a metformina, os efeitos da exposição ao feto a longo prazo são desconhecidos. O ACOG não recomenda o uso de glibenclamida e sugere que, nos casos em que a gestante não possa fazer o tratamento com insulina, esse seja realizado com metformina como segunda escolha<sup>6</sup>.

O estudo realizado por Camelo Castillo *et al.* (2015)<sup>26</sup>, com amostra de 110.879 mulheres, identificou que o grupo de mulheres tratadas com glibenclamida apresentou maiores números de internação hospitalar por pré-eclâmpsia e maiores índices de obesidade. Quando comparado ao tratamento realizado com insulina, os resultados demonstraram complicações neonatais, como risco maior de internação em UTI, desconforto respiratório, hipoglicemia, lesões ao nascer e maiores chances de RN GIGs, embora não fossem

demonstrados riscos para trauma obstétrico, parto prematuro ou icterícia neonatal. Também foi descrita uma diminuição de 3% na incidência de cesáreas nesse grupo. Esses achados são semelhantes aos de Patti *et al.* (2018)<sup>12</sup> em que foram citadas preocupações com o aumento das taxas de macrosomia e hipoglicemia neonatal nessa abordagem terapêutica, apesar da consideração de a glibenclamida ser um medicamento seguro e eficaz. Seguindo essa linha de raciocínio, também é apresentado o estudo de Malek & Davis (2016)<sup>16</sup>, que reforça o aumento da prevalência de macrosomia, hipoglicemia e internação em UTI em RN de mães submetidas ao tratamento com glibenclamida.

Liang *et al.* (2017)<sup>1</sup> desenvolveram um estudo com 32 ensaios clínicos randomizados, comparando eficácia e segurança entre hipoglicemiantes orais e insulina. Entre os resultados obtidos, foram citados que metformina apresenta menor incidência de macrosomia e GIGs em relação à glibenclamida. Já a insulina apresentou maiores números de admissões em UTIs neonatais em relação à glibenclamida. Quanto à hipoglicemia neonatal, os melhores resultados foram da metformina que teve incidência menor que insulina e glibenclamida. A metformina também apresentou os melhores resultados com relação ao peso ao nascer. Importantes achados foram a prevalência de macrosomia, pré-eclâmpsia, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia neonatal, mais prevalentes no tratamento com glibenclamida. Esse estudo concluiu que a metformina é a opção mais rápida no controle da glicemia e com melhores resultados na gravidez. Concluiu também que a glibenclamida é um bom tratamento para manter o controle glicêmico, porém está associada a maiores efeitos adversos.

Os efeitos adversos mais severos atribuídos ao tratamento com glibenclamida também foram confirmados no estudo realizado por Song *et al.* (2017)<sup>4</sup>. Nesse estudo, foram incluídos ensaios clínicos randomizados com uma amostra de 1194 mulheres, comparando o tratamento de glibenclamida com insulina. Mais uma vez foi demonstrado o aumento de hipoglicemia neonatal no tratamento com glibenclamida. Porém, para as mulheres, não foram encontrados desfechos prejudiciais a curto prazo no tratamento com glibenclamida. Também não foram encontradas diferenças de peso ao nascer na comparação dos dois tratamentos. Esse estudo reforça a ideia de que a metformina deve ser considerada primeira escolha em caso de terapia oral. Porém afirma que o tratamento com glibenclamida parece ser tão eficaz quanto o tratamento com insulina desde que a hipoglicemia neonatal seja monitorada e reconhece a passagem transplacentária da glibenclamida com resultados a longo prazo ainda desconhecidos.

Em conformidade com Song *et al.* (2017)<sup>4</sup>, o estudo realizado por Amin *et al.* (2015)<sup>17</sup> comparando a terapêutica da metformina com a terapêutica da glibenclamida, evidencia a maior incidência de macrosomia, hipoglicemia neonatal e GIGs na terapia

com glibenclamida. Além disso observou-se o aumento nos casos de partos prematuros, apesar de apresentar menor nível de glicemia de jejum nesse tratamento. Com esse estudo, pode-se também concluir que a terapia com metformina demonstrou resultados superiores ao da terapia com glibenclamida. Esses resultados também são apresentados no estudo de Balsells *et al.* (2015)<sup>18</sup>, que apontam o tratamento com glibenclamida inaceitável durante a gestação devido às evidências de aumento significativo na incidência de macrosomia e hipoglicemia neonatal. Esse estudo também defende que, quando houver a necessidade de realizar o tratamento via oral, a metformina deve ser o medicamento de escolha.

No estudo de Hedrington & Davis (2017)<sup>15</sup>, também foram relatadas complicações como macrosomia, GIGs, hipoglicemia neonatal, internações em UTI, desconforto respiratório e lesão ao nascer, no grupo tratado com glibenclamida. A FDA classifica a glibenclamida como nível de segurança C. Mas alguns achados são benefícios: por exemplo, glicemia de jejum materna foi menor em pacientes tratadas com glibenclamida quando comparadas às tratadas com metformina.

Em contraposição, um ensaio realizado na França com uma amostra de 914 mulheres de 13 hospitais universitários diferentes, feito para comparar os efeitos da insulina *versus* efeitos da glibenclamida, constatou que o uso da glibenclamida não resultou em maiores índices de complicações fetais como macrosomia, hiperbilirrubinemia, desconforto respiratório e internações em UTI. Apesar disso foi confirmada maior incidência de hipoglicemia neonatal nos filhos de mães submetidas ao tratamento com glibenclamida. Afirmou-se, então, que como esse efeito já é conhecido e esperado, basta fazer a monitoração da glicemia dos recém-nascidos a fim de intervir antes que ocorram complicações. Dessa forma, o estudo confirmou que, em dois anos, as crianças que manifestaram hipoglicemia não desenvolveram sequelas ou diferenças neurológicas em relação às crianças que nasceram com glicemia normal. Contudo afirmam que esse achado não justifica o uso de glibenclamida como primeira escolha no tratamento do DMG<sup>27</sup>.

Outro estudo relevante foi o comparativo entre os anti-hiperglicemiantes orais pela Cochrane em 2017. Os países incluídos eram Brasil, Índia, Israel, Reino Unido, África do sul e Estados Unidos da América, e a amostra foi composta por 1487 mulheres. A triste conclusão desse estudo é que não houve dados suficientes e conclusivos para instruir a prática médica quanto ao melhor tratamento com hipoglicemiantes orais. Esse estudo estimula a necessidade de um acompanhamento a longo prazo dos efeitos desse tratamento, já que os dados até então disponíveis são carentes e inconclusivos<sup>28</sup>.

## Insulina

Quanto à insulina, outra revisão da Cochrane, comparando seus efeitos aos efeitos dos

hipoglicemiantes orais, apresentou resultados sem grandes diferenças significativas. Um resultado desfavorável ao tratamento com insulinoterapia foi o aumento sutil de doenças hipertensivas nas mães submetidas a esse tratamento. Esse estudo não indicou diferença nos desfechos fetais. Sendo assim, o estudo aponta para a evidência de que os dois tratamentos são eficazes e apresentam danos mínimos para a mãe e para o feto, atribuindo liberdade ao médico para escolher o melhor tratamento individual a cada gestante<sup>29</sup>.

O que até hoje coloca a insulina em primeira posição para o tratamento do DMG é o fato de apresentar tamanho molecular seguro para não fazer a passagem placentária. Esse perfil concede segurança fetal e tranquilidade para prescrevê-la sem medo. No entanto o esquema hoje recomendado para insulinoterapia com a NPH e a regular ainda é causa de vários casos de hipoglicemia materna com o tratamento<sup>30</sup>.

A terapêutica com o uso da insulina é eficaz para diminuir a morbidade tanto materna quanto fetal. O tipo de insulina e a posologia devem ser individualizados para cada paciente. A insulina NPH, por exemplo, tem estado associada à maior incidência de hipoglicemia noturna, porém ela pode ser uma opção vantajosa para pacientes que apresentam hiperglicemia de jejum; essas pacientes demonstram menos chances de desenvolverem hipoglicemia noturna e com isso a droga se faz segura e eficaz para esse tratamento<sup>11</sup>.

Alguns benefícios do tratamento com insulina são listados por Simmons (2015)<sup>14</sup>, tais como a redução da incidência de distócia de ombro, macrossomia/GIGs e pré-eclâmpsia, além de uma possível diminuição de indicações para parto via cesárea. Entre os desafios de seu uso, estão a necessidade de refrigeração para armazenamento e a complexidade da sua forma de administração.

Outro aspecto foi evidenciado na revisão da Cochrane, comparando o uso da insulina à abordagem terapêutica com hipoglicemiantes orais, embora nessa revisão muitos aspectos levantados não se concluíram de fato por falta de informações que realmente comprovassem a veracidade. Ficou em evidência novamente que o tratamento realizado com insulina estava relacionado a mais casos de hipertensão gestacional<sup>31</sup>.

### Comparação entre as drogas

Quando comparado à segurança e à eficácia entre a metformina e a glibenclamida, os resultados se apresentam semelhantes. As duas drogas apresentam uma taxa de falha terapêutica, sendo necessária a inclusão de insulina ao esquema, para manter o controle glicêmico. Essa taxa de falha foi maior para a metformina do que para a glibenclamida. Os fatores responsáveis pela falha da terapia com glibenclamida foram hipoglicemia materna e falta de controle glicêmico. Já para a metformina, as falhas foram atribuídas à intolerância gastrointestinal e à também

falha no controle da glicemia. Esse estudo realizado por Nachum *et al.* (2017)<sup>19</sup> mostra que a associação entre os dois medicamentos foi benéfica, diminuindo a necessidade de introdução da insulina no esquema terapêutico e apresentando desfechos maternos e fetais semelhantes aos outros esquemas terapêuticos isolados.

No entanto o estudo de Simmons (2015)<sup>14</sup> afirma que associação entre metformina e glibenclamida não é recomendada, pois aumenta os efeitos colaterais de ambas as drogas sem mostrar benefícios que justifiquem esse esquema terapêutico.

Artigo escrito por Khin, Gates & Saravanan (2018)<sup>32</sup> procurou estabelecer as características do grupo de mulheres que desenvolveram falha terapêutica ao uso de metformina. O estudo desse grupo possibilitou traçar um perfil das pacientes que possivelmente não teriam tanto sucesso com o tratamento. As mulheres com maiores índices de falha apresentavam maior idade materna, glicemia de jejum muito aumentada e menor idade gestacional anterior com necessidade de interferência medicamentosa.

Em um estudo americano realizado entre 2000 e 2011, com mais de 10.000 mulheres, foi apontado que o uso de glibenclamida aumentou de 7,4% para 64,5% na gestação, sendo considerada a droga mais usada para esse tratamento. Nessa revisão, foram analisados estudos comparativos entre metformina, glibenclamida e insulina, ressaltando muitos dos achados relatados também em nossa revisão, tais como: metformina: menor ganho de peso na gestação e melhor controle glicêmico sem hipoglicemia materna, apesar de aumentar a incidência de partos prematuros e ter uma porcentagem significativa de falha terapêutica. Glibenclamida: maior chance de macrossomia e GIGs. Esse estudo defende a ideia de que os hipoglicemiantes orais citados fornecem controle glicêmico adequado e levantam a ideia de que esses medicamentos podem ser recomendados como primeira escolha quando se verifica falha da terapêutica não farmacológica. Isso ocorre porque esses medicamentos são de mais fácil administração e armazenamento quando comparados à insulina, além de serem as preferidas pela maior parte das gestantes. Nesse estudo também é incitada a ideia de que a metformina se apresenta como uma opção terapêutica superior à glibenclamida. Entretanto, foram citados alguns grupos de pacientes que devem recorrer à insulinoterapia como primeira escolha; são elas pacientes que foram diagnosticadas com DMG antes de 20 semanas de gestação, aquelas que desenvolveram necessidade de terapia farmacológica com menos de 30 semanas, gestantes com glicemia de jejum acima de 110 mg/dL ou com glicemia pós-prandial de 1 hora acima de 140 mg/dL, ou as pacientes que ganharam mais de 12 kg durante a gestação<sup>30</sup>.

Uma solução interessante seria adotar insulina como primeira escolha apenas para pacientes que apresentem descontrole glicêmico muito alterado. A metformina pode ser indicada como primeira escolha para pacientes que tenham maior chance de sucesso com essa terapêutica. Aquelas que forem inclusas do

grupo de falha terapêutica com metformina podem lançar mão de um esquema que utilize metformina associada à insulina. Isso diminuiria o número de injeções diárias para a paciente, resultando em melhor adesão e seria uma opção eficaz de realizar o manejo farmacológico das gestantes<sup>23</sup>.

### Comparação das recomendações do corpo internacional profissional sobre uso de medicamentos hipoglicemiantes orais em DMG

O National Institute of Health and Care Excellence (UK NICE) recomenda que, durante a gravidez, a metformina pode ser usada como primeira linha de terapia após as modificações no estilo de vida. A insulina pode ser oferecida se a metformina for contraindicada, ou fornecer controle glicêmico inadequado, se a glicemia de jejum for de 126 mg/dL ou entre 108-124 mg/dL, se houver complicações na gravidez como macrosomia ou polidrâmnios. A glibenclamida pode ser considerada como terceira linha nas pacientes cuja metas não são alcançadas com metformina e se recusam ao tratamento com insulina; também pode ser usada se a metformina não for tolerada. A metformina e a glibenclamida podem ter seu uso continuado ou retomado no pós-parto<sup>11</sup>.

O ACOG defende que a metformina pode ser usada como terapia de segunda linha se a insulina for rejeitada ou se a paciente for incapaz de administrar com segurança a insulina. A glibenclamida pode ser uma opção, mas não deve ser recomendada como primeira escolha no tratamento do DMG<sup>11</sup>.

Já a ADA afirma que insulina e metformina são os preferidos, pois a glibenclamida está associada a maiores taxas de doenças neonatais como hipoglicemia e macrosomia. As pacientes devem ser informadas de que tanto metformina como a glibenclamida cruzam a placenta e os efeitos a longo prazo são desconhecidos<sup>11</sup>.

O Canadian Diabetes Association (CDA) recomenda que a glibenclamida e a metformina podem ser usadas como alternativas para insulina naquelas pacientes que não aderem ou que recusam a insulina, mas são consideradas indicações não aprovadas. Ambas podem ser usadas durante a amamentação<sup>11</sup>.

No Brasil, a SBD aconselha que a metformina e a glibenclamida devem ser indicadas apenas nos casos em que não foi possível manter o controle glicêmico sem medidas farmacológicas e que a insulina não seja viável. Lembra que a glibenclamida apresenta maiores evidências de provocar piores desfechos fetais<sup>3</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

Ao estudar e conhecer as propriedades individuais dos medicamentos, é possível desenvolver o melhor esquema terapêutico para cada gestante, levando-se em conta todos os fatores positivos e negativos associados à história da mulher como um todo, o profissional que entende a fundo as peculiaridades do tratamento do

DMG consegue instruir sua paciente com uma abordagem que seja eficaz e segura. O impacto de um tratamento bem-sucedido é percebido com uma diminuição da morbimortalidade materna e fetal.

Vale ressaltar, entre os principais aspectos aqui ilustrados, que o tratamento com a metformina tem-se mostrado promissor e se evidencia como primeira escolha caso a terapêutica oral seja necessária para a paciente. O tratamento com a glibenclamida apresenta menor falha terapêutica que a metformina, mas está associado a piores desfechos neonatais, como hipoglicemia e macrosomia. Já o tratamento com insulina ainda é a primeira escolha terapêutica, porém apresenta desafios de adesão entre as usuárias e também necessita de maior atenção e vigilância à hipoglicemia materna.

Diante dos dados expostos, a terapia realizada com metformina para o DMG necessita ser estudada a fundo, com estudos que comprovem a inexistência de danos a longo prazo aos fetos expostos ao medicamento. Dessa forma, essa terapêutica poderá se tornar a primeira opção de tratamento, para a satisfação das gestantes e também do sistema de saúde, que economizaria muito com essa mudança.

## 5. CONCLUSÃO

Através desta revisão, concluiu-se que o tratamento com metformina se apresenta como uma opção terapêutica com potencial para sanar os desafios do tratamento realizado com insulina, porém ainda são necessários estudos que comprovem seus efeitos a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- [1] Liang HL, Ma SJ, Xiao YN, et al. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(38): e7939. doi:10.1097/MD.0000000000007939.
- [2] Hoff L, Pereira LLM, Pereira PLM, Zanella MJ. Diabetes mellitus gestacional: diagnóstico e manejo. *Acta Médica*. 2015; 36: 1-8.
- [3] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018). São Paulo: Editora Clannad. 2017.
- [4] Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *Plos One*. 2017; 12(8): 1-18.
- [5] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S13-27.
- [6] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018; 131: e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501.
- [7] Silveira Filho LC, Leite LTS, Mylla PF, Borges DC, Voge KP, Silva JC. Impacto do trimestre de diagnóstico no diabetes mellitus gestacional, no tratamento utilizado e na classificação de peso do recém-nascido.

- Arq. Catarin Med. 2018 abr-jun; 47(2): 137-146.
- [8] Rang HP. O controle da glicemia e o tratamento farmacológico do diabetes melito. In: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 380-392.
- [9] Kennedy MSN, Masharani U. Hormônios pancreáticos e fármacos antidiabéticos. In: Katzung BG, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. 13ª ed. Porto Alegre: Mcgraw-Hill; 2017. p. 723-746.
- [10] Qvigstad, E. The diversity of gestational diabetes: A therapeutic challenge. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178(3): C1–C5.
- [11] Mukerji G, Feig DS. Pharmacological management of gestational diabetes mellitus. *Drugs.* 2017; 77(16): p. 1723-1732.
- [12] Patti AM, Giglio RV, Pafili K, et al. Pharmacotherapy for gestational diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19: 1407–1414.
- [13] Romero R, Erez O, Hüttemann M, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(3): 282-302.
- [14] Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2015; 38: 65–78.
- [15] Hedrington MS, Davis SN. The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13(10): 1029–1038.
- [16] Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(6): 691–699.
- [17] Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, et al. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2015; 35(6): 343–351.
- [18] Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 350: h102.
- [19] Nachum Z, Zafran N, Salim R, et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care.* 2017; 40(3): 332–337.
- [20] Vanlalhruii, Dasgupta R, Ramachandran R, et al. How safe is metformin when initiated in early pregnancy? A retrospective 5-year study of pregnant women with gestational diabetes mellitus from India. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 137: 47–55.
- [21] Feng L, Lin XF, Wan ZH, et al. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta- analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(11): 833-839.
- [22] American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41: S137–143.
- [23] Ashoush S, El-Said M, Fathi H, et al. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42(6): 640-647.
- [24] Damm P, Mathiesen ER. Diabetes: therapy for gestational diabetes mellitus—time for a change? *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(6): 327–328.
- [25] Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, et al. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2017; 93(1): 87–93.
- [26] Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, et al. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(5): 452–458.
- [27] Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319(17): 1773-1780.
- [28] Brown J, Martis R, Hughes B, et al. Oral anti- diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: 1-114.
- [29] Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, et al. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: 1–294.
- [30] Bergel, R., Hadar, E., Toledano, Y. et al. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(11): 118.
- [31] Martis R, Brown J, Alswelier J, et al. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 8: 1-156.
- [32] Khin MO, Gates S, Saravanan P. Predictors of metformin failure in gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12: 405–410.