

# Antidiabéticos orais no diabetes gestacional: revisão de literatura

## Oral antidiabetics in gestational diabetes: literature review

Pedro Henrique de Andrade Araújo<sup>1</sup>, Anna Clara de Amorim Rubim Gregio<sup>1</sup>, Júlia de Lyra Martinelli Scardua<sup>1</sup>, Célia Regina Trindade<sup>1</sup>

### Descritores

*Diabetes mellitus*; Diabetes na gravidez; Antidiabéticos orais; Gestação; Terapêutica

### Keywords

*Diabetes mellitus*; Gestational diabetes; Oral antidiabetic agents; Pregnancy; Therapeutics

### Submetido:

08/10/2020

### Aceito:

26/01/2021

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

### Conflito de interesses:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Pedro Henrique de Andrade Araújo  
Rua Inácio Higino, 1.170, Praia da Costa, 29101-094, Vila Velha, ES, Brasil.  
pedroaraujo1120@gmail.com

### Como citar?

Araújo PH, Gregio AC, Scardua JL, Trindade CR. Antidiabéticos orais no diabetes gestacional: revisão de literatura. *Femina*. 2021;49(3):177-82.

### RESUMO

O *diabetes mellitus* gestacional (DMG) é um distúrbio metabólico por déficit na produção e/ou ação insulínica. Tem relação direta com um constante estado catabólico associado com maior resistência à ação da insulina. Doença de difícil controle, implica risco materno-fetal elevado. O objetivo é estudar a eficácia das drogas antidiabéticas orais sobre o controle glicêmico no DMG e sua segurança quanto aos desfechos gestacionais e perinatais. Trata-se de revisão de literatura descritiva baseada em dados de artigos, livros-texto e *guidelines* emitidos nos últimos cinco anos. O antidiabético oral pode ser uma boa alternativa no controle do DMG em fase inicial da doença, na presença de distúrbio metabólico e como complemento da terapia com insulina. Entretanto, por causa de sua passagem placentária, há preocupações com seus efeitos fetais e perinatais. Estudos comparativos destacam a metformina no manejo do DMG, considerando principalmente a segurança materno-fetal.

### ABSTRACT

*Gestational diabetes mellitus (GDM)* is a metabolic disorder caused by deficit in production and/or insulin action. It is directly related to a constant catabolic state associated with greater resistance to insulin action. Disease difficult to control, implies high maternal-fetal risk. To study the efficacy of oral antidiabetic drugs on glycemic control in GDM and its safety regarding gestational and perinatal outcomes. Descriptive literature review based on data from articles, textbooks and *guidelines* issued in the last five years. Oral antidiabetic can be a good alternative in the control of GDM in the initial phase of the disease, in the presence of metabolic disorder and as a complement to insulin therapy. However, there are concerns about its placental passage and perinatal effects. Comparative studies highlight metformin in the management of DMG considering mainly maternal-fetal safety.

## INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* gestacional (DMG) é caracterizado por intolerância à glicose, que se inicia durante a gestação em mulheres previamente saudáveis e evolui com diferentes graus de hiperglicemia.<sup>(1-4)</sup> No Sistema Único de Saúde (SUS), estima-se prevalência de 18% de DMG, em que uma a cada seis gestantes apresenta alguma forma de hiperglicemia, sendo 84% dessas com DMG.<sup>(5)</sup> Sua prevalência na população mundial nas últimas décadas é, em média, de 16,2%.<sup>(5)</sup> No Brasil, é estabelecido que o rastreamento e o diagnóstico de DMG sejam realizados em todas as gestantes.<sup>(2)</sup>

A gravidez é uma condição diabetogênica, visto que a placenta produz, além de hormônios hiperglicemiantes (hormônio lactogênico placentário,

cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina), enzimas que degradam a insulina.<sup>(6)</sup> Como mecanismo compensatório, há maior produção de insulina e aumento na resistência periférica à ação da insulina (RPAI), o que pode levar à disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas.<sup>(6)</sup>

Atualmente é recomendado que o diabetes diagnosticado no primeiro trimestre gestacional seja entendido como um distúrbio instalado antes da gravidez, sendo denominado “*overt diabetes*”.<sup>(2,7,8)</sup> O diagnóstico diferencial e precoce é importante, visto que o diabetes pré-gestacional descompensado aumenta o risco de malformação fetal.<sup>(2,6)</sup> O DMG também pode impactar o feto, com macrosomia, distocia de parto e óbito por distúrbio metabólico.<sup>(2,7,8)</sup> Para a gestante, pode ser transitório ou persistir no puerpério e ser fator de risco independente para *diabetes mellitus* (DM) tipo II.<sup>(2,7,8)</sup>

Os principais fatores de risco do DMG são: idade materna avançada, alterações de peso (sobrepeso, obesidade, excesso de gordura corporal central, ganho excessivo de peso na gravidez atual), síndrome dos ovários policísticos, estatura materna inferior a 1,5 metro, diabetes em parentes de primeiro grau, antecedentes obstétricos (DMG, abortamento de repetição, malformação fetal, macrosomia, óbito fetal ou neonatal sem causa definida), gravidez atual com crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão arterial ou pré-eclâmpsia, além de hemoglobina glicada  $\geq 5,9\%$  no primeiro trimestre.<sup>(2)</sup>

Diante da importância da diabetes para a gestação e das dificuldades de seu controle para o bom resultado perinatal, busca-se, nesta revisão de literatura, descrever os principais antidiabéticos orais quanto ao: princípio farmacológico, posologia, nível de segurança, aplicabilidade e recomendação de diferentes instituições para sua prescrição.

## MÉTODOS

Estudo descritivo, tipo revisão bibliográfica, em publicações de 01/2015 a 05/2020 com os descritores “Diabetes Gestacional”, “Antidiabéticos Orais” e “Gestação” e seus correlatos em inglês.

## DIAGNÓSTICO DE DMG

A hiperglicemia na gestação pode ser por diabetes preexistente não diagnosticado ou por DMG e seu diagnóstico no primeiro trimestre favorece muito a abordagem clínica.<sup>(2)</sup> Na primeira consulta pré-natal, deve ser solicitada a glicemia de jejum (GJ).<sup>(2)</sup> Se o resultado for  $\geq 126$  mg/dL, o diagnóstico é de diabetes tipo II ou “*overt diabetes*” diagnosticado na gestação.<sup>(2,8)</sup> Com GJ entre 92 e 126 mg/dL, é provável o DMG.<sup>(2)</sup> Esse diagnóstico é confirmado se persistir o resultado ao se repetir a GJ.<sup>(2)</sup> Caso a GJ seja  $< 92$  mg/dL, a pesquisa de DMG deverá ser realizada entre 24 e 28 semanas de gestação, incluindo teste oral de tolerância à glicose (TOTG).<sup>(2-9)</sup>

Na falta de consenso, os três principais métodos de diagnóstico de DMG adotam os critérios da *International*

*Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) de 2010, o de Carpenter e Coustan e o do *National Institutes of Health* (NIH), sendo os dois últimos aplicados em duas etapas.<sup>(9,10)</sup>

Segundo a IADPSG, o diagnóstico do DMG deve ser feito em uma etapa, entre 24 e 28 semanas de gestação, pela medida da glicemia plasmática com oito horas de jejum e uma hora e duas horas após o TOTG com 75 g de glicose.<sup>(9)</sup> Seus pontos de corte para diagnóstico são: GJ  $\geq 92$  mg/dL; ou glicemia após 1 hora do TOTG com 75 g  $\geq 180$  mg/dL; ou glicemia após 2 horas  $\geq 153$  mg/dL.<sup>(9)</sup> O achado de apenas um desses valores é suficiente para o diagnóstico de DMG.<sup>(9)</sup> Para organizar os critérios diagnósticos, a IADPSG utilizou os resultados do *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study* (HAPO).<sup>(2,5,9,10)</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2013, adotou os critérios da IADPSG, com ressalvas na classificação, em que a GJ  $\geq 126$  mg/dL ou após sobrecarga  $> 200$  mg/dL corresponderia ao diagnóstico de DM, e não de DMG.<sup>(2,5,9,10)</sup>

O diagnóstico de DMG segundo os critérios de Carpenter e Coustan ou do NIH é feito em duas etapas, também em gestantes entre 24 e 28 semanas.<sup>(9)</sup>

O critério de duas etapas é realizado para diagnóstico de DMG entre 24 e 28 semanas de gestação.<sup>(9,10)</sup> Na primeira etapa, recomenda-se administrar uma solução oral de 50 g de glicose, sem necessidade de jejum, e dosar a glicemia plasmática após uma hora.<sup>(9)</sup> Se a glicemia plasmática resultar  $\geq 130$ , 135 ou 140 mg/dL (não há consenso de qual ponto de corte é mais eficaz), deve-se prosseguir para a próxima etapa.<sup>(8)</sup> A segunda etapa é o TOTG com 100 g de glicose em jejum e a verificação da glicemia plasmática em jejum e após uma, duas e três horas do TOTG.<sup>(9)</sup> Segundo Carpenter e Coustan, o diagnóstico de DMG se dará por ao menos dois valores anormais: GJ  $\geq 95$  mg/dL,  $\geq 180$  mg/dL (1h),  $\geq 155$  mg/dL (2h) e  $\geq 140$  mg/dL (3h).<sup>(9)</sup> Para o NIH, os pontos de corte, seguindo o *National Diabetes Data Group* (NDDG), são: GJ  $\geq 105$  mg/dL, em 1 hora  $\geq 190$  mg/dL, com 2 horas  $\geq 165$  mg/dL e em três horas  $\geq 145$  mg/dL.<sup>(9)</sup>

## ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O tratamento adequado do DMG está diretamente relacionado ao diagnóstico correto e precoce da doença, ao início imediato da terapêutica (farmacológica ou não), ao rígido controle glicêmico, ao diagnóstico das repercussões fetais, ao momento da resolução da gestação e ao acompanhamento das medidas preventivas puerperais.<sup>(11)</sup>

A abordagem inicial da gestante busca ajuste metabólico por meio da orientação alimentar, atividade física aeróbica regular de baixo impacto e controle de peso.<sup>(10)</sup> A educação nutricional faz parte das consultas no pré-natal, com ênfase na redução do consumo de açúcar, gordura e sal e estímulo para a ingestão de proteínas, legumes e fibras.<sup>(10)</sup> Se duas semanas após esses ajustes os níveis glicêmicos permanecerem alterados, deve-se iniciar o tratamento farmacológico.<sup>(2)</sup>

A insulina é o padrão-ouro para o controle glicêmico na gravidez, pela eficácia comprovada e pequena passagem placentária.<sup>(12)</sup> Mas limitações de manejo, riscos do uso irregular, associação de distúrbio metabólico e frequente necessidade de aumentar a insulino-terapia durante a gravidez abrem espaço para a indicação de antidiabéticos orais na gestação.<sup>(12)</sup>

A indicação de antidiabéticos orais no DMG tem aumentado em razão de: diagnóstico na fase inicial da doença, facilidade de administração, aceitação pela paciente, associação a altas doses de insulina e, principalmente, mecanismo de ação diretamente relacionado à etiologia do DMG.<sup>(2)</sup>

O antidiabético oral é absorvido principalmente no intestino delgado e possui meia-vida de aproximadamente três horas.<sup>(13,14)</sup> Atua nos tecidos por meio de transportadores orgânicos, sem se ligar a proteínas plasmáticas.<sup>(13,14)</sup> Por não sofrer metabolização, sua excreção ocorre pela urina na forma de composto ativo.<sup>(13,14)</sup>

## METFORMINA

A metformina é uma biguanida de segunda geração que reduz os níveis de glicose por diferentes pontos de atuação.<sup>(15)</sup> Ao aumentar a secreção do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) nas células intestinais e inibir o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, ativa a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), enzima importante no controle metabólico, e inibe a gliconeogênese e a glicogenólise, o que reduz a produção da glicose hepática.<sup>(14)</sup> Ao aumentar a sensibilidade à insulina, melhora a captação e a utilização da glicose periférica no músculo e hepatócitos.<sup>(12,14,16,17)</sup> No intestino, a metformina reduz a absorção de carboidratos.<sup>(12,14,16,17)</sup> Ao aumentar a oxidação de ácidos graxos, diminui a circulação das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e das lipoproteínas de densidade baixa (LDL).<sup>(12,14,16,17)</sup> Pode comprometer a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina) e reduzir seus níveis em 10% a 30%, mas não costuma causar anemia.<sup>(12,14,16-18)</sup> Assim, a metformina modula o apetite, baixa a absorção de glicose, estimula sua utilização pelos tecidos, reduz a RPAI, ativa a AMPK e reduz a glicemia, além de ter efeitos sobre a microbiota intestinal.<sup>(12,14,16,17)</sup>

A indicação terapêutica da metformina ocorre no caso de: dificuldade de acesso ou de administração da insulina; limitações de conservação e armazenamento sob refrigeração; necessidade de altas doses diárias de insulina (>100 UI); ganho de peso excessivo em uso da insulina; portadores de distúrbio metabólico com alta gordura abdominal/visceral.<sup>(12)</sup>

São contra-indicações da metformina: insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min ou taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e comprometimento da função renal em quadros agudos de desidratação, infecção grave ou choque.<sup>(14)</sup> Seu uso é desaconselhado no caso de acidose metabólica, cetoacidose diabética, pré-coma diabético, insuficiência hepá-

tica, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo e doenças com hipóxia tecidual (insuficiência cardíaca congestiva instável, insuficiência respiratória, infarto de miocárdio recente ou choque).<sup>(18)</sup> No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classifica a metformina como nível de segurança B na gestação, ou seja, os estudos desenvolvidos em animais não apontaram riscos ao feto, mas ainda não aprova a utilização da metformina no tratamento do DMG.<sup>(2)</sup> Um estudo controlado mostrou segurança da metformina a partir do segundo trimestre de gestação, entretanto ainda faltam estudos para realizar tal abordagem.<sup>(19)</sup> No Reino Unido, sua classificação também é nível B, enquanto na Austrália é nível de segurança C, pois consideram que esse medicamento tem potencial de causar efeitos nocivos reversíveis no feto ou no neonato, mas sem deformações.<sup>(20)</sup> A *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) deixou de utilizar as categorias de gravidez (A, B, C, D e X) e as substituiu por rótulo com resumo de risco, discussão de dados que sustentam esse resumo e informações relevantes aos profissionais de saúde para auxiliar a tomada de decisão quanto à prescrição e ao aconselhamento materno.<sup>(20)</sup> Esses países consideram que nenhum malefício ao feto é atribuído à metformina, quando comparada aos tratamentos realizados com insulina e glibenclamida.<sup>(2,16,20)</sup>

A administração da metformina durante a gestação deve ser gradual para diminuir os efeitos colaterais, com dose entre 500 e 2.500 mg por dia.<sup>(13)</sup> O tratamento exige investigar a função renal da paciente, devendo a creatinina ser < 1,4 mg/dL.<sup>(3,13,16)</sup>

Estudos observaram que a metformina tem resultados obstétricos e perinatais favoráveis no controle glicêmico gestacional, especialmente em pacientes obesas com DMG.<sup>(16)</sup> Também tem menor taxa de glicose pós-prandial de duas horas e ganho de peso significativamente menor em relação aos outros antidiabéticos orais.<sup>(4,12,21,22)</sup>

Na gestação, a depuração da metformina está aumentada.<sup>(15)</sup> Por interferir no metabolismo hepático do ácido lático, a metformina pode levar à acidose em paciente com insuficiência renal, resultando em menor controle glicêmico e aumento da GJ.<sup>(13,15)</sup> Estudos não notaram diferença significativa na glicemia pós-prandial e na hemoglobina glicada entre 36 e 37 semanas de gestação, nem na ocorrência de distócia de ombro e no número de cesarianas.<sup>(4,12,21,22)</sup>

A metformina, com peso molecular de 129 daltons, tem passagem placentária livre por difusão direta, sendo os níveis no sangue umbilical comparáveis aos maternos.<sup>(1,16)</sup> Por inibir a cadeia respiratória na ativação das mitocôndrias e proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMP-quinase), a metformina promove proliferação de tecidos e ação hormonal, que pode estimular o crescimento fetal.<sup>(14,16,19,21-24)</sup> Acredita-se que, exposta a esse ambiente, a prole terá risco de sobrepeso e obesidade.<sup>(14,16,19,21-24)</sup> Mas a metformina não induz resposta no tecido embrionário, que tem número reduzido de

transportadores catiônicos orgânicos, o que lhe confere segurança quanto a efeitos teratogênicos ou defeitos congênitos.<sup>(14,16,19,21-24)</sup>

Comparada à insulina e à glibenclamida, a metformina leva a menor incidência de macrosomia fetal, admissão em UTI neonatal, hipoglicemia neonatal e peso médio ao nascer.<sup>(4,12)</sup> Mas foram encontrados maior incidência de parto pré-termo e menor idade gestacional no parto e peso médio neonatal um pouco menor.<sup>(4,12)</sup>

É um medicamento seguro na lactação por ter valores no leite materno em torno de 0,4% (o aceitável na amamentação é < 10%) e a glicose sanguínea do lactante é normal após quatro horas da amamentação.<sup>(12,25)</sup> Nas repercussões da metformina conforme a idade da prole, observaram-se: estatura, peso e habilidades motoras e sociais normais (18 meses); aumento de circunferência braquial, prega cutânea subescapular e em bíceps, mas sem diferença na massa gorda total e no percentual de gordura corporal (2 anos); maior peso, índice de massa corporal (IMC), sobrepeso e obesidade (4 anos); sem diferença em gordura abdominal e metabolismo (7-9 anos); aumento de peso, circunferência de braço e cintura e relação cintura-estatura (9 anos).<sup>(12,25)</sup>

As reações comumente encontradas com o uso da metformina são distúrbios gastrointestinais como náusea, vômito, diarreia, flatulência, dor abdominal e inapetência.<sup>(18,20)</sup> São reações menos comuns: hipoglicemia, alterações do sistema nervoso central (distúrbios do paladar, tontura e cefaleia), alterações dermatológicas (erupção cutânea, distúrbio das unhas e aumento da transpiração), sistema cardiovascular (desconforto no peito, rubor e palpitações), mialgia, astenia, calafrios, rinite, síndrome da gripe e lesão acidental.<sup>(18,20)</sup> Ocorrem principalmente no início do tratamento e regredem espontaneamente.<sup>(18,20)</sup> Recomenda-se iniciar com dose menor, dividir em duas a três tomadas por dia, seguido de aumento gradual.<sup>(18,20)</sup> São raros: acidose láctica, diminuição da absorção de vitamina B12 (uma das etiologias da anemia megaloblástica) e alterações isoladas nos testes da função hepática ou hepatite, que regredem com a descontinuação do tratamento.<sup>(18,20)</sup>

## GLIBENCLAMIDA

A glibenclamida ou gliburida é uma sulfonilureia de segunda geração com alta afinidade nos canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) na superfície das células  $\beta$ -pancreáticas.<sup>(13,14,26)</sup> Seu efeito hipoglicemiante é determinado pela ação em células pancreáticas, onde bloqueia o efluxo de potássio, despolariza a membrana celular e favorece a entrada de cálcio e a liberação da insulina.<sup>(13,14,26)</sup> Sua metabolização é hepática e sua excreção é renal e biliar, com eliminação de forma inalterada em urina e fezes.<sup>(13,14,26)</sup>

Como outras sulfonilureias, a glibenclamida aumenta a liberação pancreática de insulina, reduz a gliconeogênese hepática, intensifica o uso de glicose periférica e melhora a sensibilidade à insulina.<sup>(14,27)</sup>

A glibenclamida tem resultado aquém da insulina e da metformina no DMG.<sup>(7,21,28-31)</sup> A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) não aprova o uso da glibenclamida pelas gestantes, apenas reconhece que atualmente ela está sendo empregada em alguns países e a classifica como nível de segurança C para uso na gestação.<sup>(2,32)</sup> A *American Diabetes Association* (ADA) e o *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) não desaprovam o uso da glibenclamida como a terceira linha no DMG, mas consideram essa substância com mais desfechos negativos que a metformina.<sup>(2,3,10,16)</sup>

São contraindicações da glibenclamida: DM insulino-dependente tipo 1 ou diabetes juvenil, idade pediátrica, cetoacidose diabética, pré-coma ou coma diabético, disfunção renal e/ou hepática grave, pacientes tratados com bosentana (pode elevar enzimas hepáticas), gestantes e lactantes (categoria de risco C: sem estudos conclusivos para segurança na gestação).<sup>(32)</sup>

Deve ser administrada por via oral, com dose inicial de 2,5 mg/dia, 30 minutos antes da primeira refeição; manutenção com 5-10 mg/dia, dividida em 2-3 doses, com limite de 30 mg/dia.<sup>(3,28)</sup> Atinge concentração plasmática máxima em 2-4 horas, com meia-vida de 10 horas e ação por 18-24 horas.<sup>(14)</sup> Tem passagem placentária, mas retorna por transportadores do feto para a mãe, e também está presente no leite materno.<sup>(2,14,15,33)</sup>

Os efeitos maternos da glibenclamida estão relacionados a: maior ocorrência de pré-eclâmpsia, elevado ganho de peso materno e maior ocorrência de hipoglicemia.<sup>(28,31,34)</sup> Em relação ao resultado neonatal, a glibenclamida, comparada com a insulina e a metformina, tem: aumento no risco de hipoglicemia e maior ocorrência de macrosomia, natimortos, hiperbilirrubinemia, dificuldade respiratória e internação em UTI neonatal.<sup>(3,28,34,35)</sup> Os efeitos da exposição fetal em longo prazo são desconhecidos.<sup>(3,28,34,35)</sup>

Os efeitos adversos mais comuns da glibenclamida são: hipoglicemia, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, vômitos, diarreias, náuseas e aerocolia) e ganho de peso.<sup>(32)</sup> Os sintomas gastrointestinais tendem a reduzir com o tempo e não é necessário descontinuar a medicação.<sup>(32)</sup> Pouco frequentes são as alterações hepáticas (hepatite, elevação das enzimas hepáticas e/ou colestase icterícia) e hematológicas (trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia e anemia hemolítica) e as reações de hipersensibilidade (alérgicas, prurido, erupções cutâneas, reações bolhosas, eritema multiforme e dermatite esfoliativa), que regredem após suspensão da medicação.<sup>(32)</sup>

## ACARBOSE

A acarbose é um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase que retarda a metabolização de açúcares ingeridos e reduz a hiperglicemia pós-prandial.<sup>(28,36,37)</sup> Atua retardando a hidrólise de carboidratos e dissacarídeos complexos e a absorção de glicose durante a digestão.<sup>(28,36)</sup> Desse modo, regula a

captação de glicose no intestino, tem menor oscilação da glicemia e reduz a glicose sanguínea média.<sup>(28,36)</sup>

Embora seja um medicamento capaz de promover eficácia em pacientes com DM e intolerância à glicose, o uso da acarbose não é recomendado no DMG, uma vez que estudos randomizados e dados observacionais realizados até então não comprovaram sua segurança na gravidez.<sup>(14,28,36)</sup>

Combinada com dieta adequada, pode apresentar resultados favoráveis em DM e intolerância à glicose, mas a falta de estudos conclusivos não recomenda a acarbose na gestação ou lactação.<sup>(14,36)</sup> Não há evidências de embriotoxicidade e teratogenicidade, mas estudos realizados em ratas lactentes apresentaram metabólitos da acarbose com concentração 10 vezes maior do que a encontrada no plasma materno.<sup>(12,28,36)</sup>

Está contraindicada no caso de distúrbios crônicos de digestão ou absorção e em condições que podem ser agravadas com aerocolia como a síndrome de Roemheld, hérnias, obstruções e úlceras intestinais.<sup>(12,36)</sup>

Os efeitos adversos mais frequentes da acarbose são: dor gastrointestinal, flatulência e diarreia no início do tratamento.<sup>(36)</sup> São efeitos colaterais incomuns: náuseas, vômitos, dispepsia e aumento das enzimas hepáticas.<sup>(36)</sup> Dieta inadequada para diabetes tem relação direta com a intensidade dos efeitos adversos da acarbose.<sup>(36)</sup>

## DISCUSSÃO

A gravidez favorece o desenvolvimento de DMG, uma vez que a função placentária prioriza disponibilizar glicose ao metabolismo fetal por meio do aumento da resistência à insulina, mesmo em gestantes previamente saudáveis. Tal condição pode ser agravada por fatores de risco pessoais e/ou familiares, intolerância pré-gestacional à glicose e DM.

Entre as diferentes formas de diagnosticar DMG, o critério da IADPSG em uma etapa nos parece mais adequado, por: 1) utilizar menor quantia de glicose no teste, reduzindo efeitos adversos; 2) ter menor custo e rapidez de conclusão; 3) ter pontos de corte menores que o teste em duas etapas; 4) bastar um item alterado para o diagnóstico; 5) proporcionar a detecção precoce daquelas sujeitas a desenvolver DMG; 6) identificar a instalação do DMG em fase em que dieta e atividade física ou medicação em pequena dose podem ser suficientes para seu controle. Ao identificar precocemente pacientes com aumento da resistência insulínica periférica e sujeitas ao desenvolvimento do DMG, estamos no momento ideal para a abordagem não farmacológica com orientações preventivas e favorecemos o controle do DMG e a redução do risco de evolução para diabetes tipo 2.

Apesar de a insulina ser o medicamento de escolha no DMG, ela não atua em sua fisiopatologia, mas apenas na repercussão hiperglicêmica da doença. O antidiabético oral, principalmente a metformina, é que tem seu mecanismo de ação capaz de atuar em diversos pontos do mecanismo de aumento da RPAI e da instalação do

DMG e do diabetes tipo 2. Essa capacidade de intervir na etiologia do DMG, de minimizar os malefícios da hiperglicemia e de reduzir a necessidade de insulina abriu espaço para o antidiabético oral na gestação.

Outros pontos que favoreceram a indicação da metformina na gestação foram a infertilidade secundária à anovulação e a relação da RPAI e do diabetes tipo 2 com essa situação clínica. A alta RPAI compromete a ovulação ao favorecer a produção androgênica pelas células da teca. Nesse caso, a abordagem da infertilidade com indução de ovulação e fertilização assistida emprega a metformina desde antes da ovulação até 12 semanas da gestação. Assim, favorece o tratamento e reduz o risco de abortamento por disfunção ovariana, com bons resultados. Naqueles com hiperinsulinemia ou uso de metformina antes de gestação, mesmo que espontânea, há recomendação de manter a metformina durante a gestação. Desse modo, tornam-se questionáveis algumas colocações de que a metformina não deve ser utilizada no primeiro trimestre gestacional. Na gestação, sua depuração é aumentada, logo, há discussão quanto à necessidade de doses maiores de metformina para melhor resultado.

Ao contrário da insulina, o antidiabético oral atravessa a barreira placentária e, portanto, pode atuar no controle da glicemia e do nível de insulina fetal, contribuindo para menor ocorrência de macrosomia.

Como pôde ser visto nesta revisão de literatura, a glibenclamida foi associada a macrosomia fetal e hipoglicemia neonatal. Tais resultados são esperados em toda gestação com diabetes que não tenha vasculopatia diabética importante, inclusive nas pacientes não usuárias de glibenclamida e que são medicadas com insulina, caracterizada por ser medicação de escolha no tratamento do DMG e do diabetes tipo 2. Portanto, tal atribuição ao resultado da glibenclamida pode estar mal delimitado e não ser argumento que contraindique a medicação. Por outro lado, há associação de menor crescimento fetal ao uso de metformina. Se a macrosomia fetal é um mau resultado obstétrico, com maior risco de óbito fetal, distocia de parto e hipoglicemia neonatal, esse resultado de menor peso fetal, que não configura crescimento restrito, pode até favorecer o resultado perinatal.

Em busca de evidências da eficácia e segurança das medicações orais antidiabéticas, diversos estudos compararam a metformina, a glibenclamida e a acarbose para o tratamento do DMG. Em relação ao controle glicêmico e à menor incidência de hipoglicemia materna e neonatal, a metformina teve melhor resultado, com menores taxas de eventos adversos maternos e fetais, sendo considerada então a terapia oral de preferência.

O acompanhamento puerperal de pacientes com DMG é de extrema importância, pois, mesmo nos casos em que a intolerância à glicose se normaliza rapidamente no puerpério, o risco de desenvolver DM tipo II ou intolerância à glicose é expressivo.

O tratamento bem-sucedido de uma gestante promove a diminuição da morbimortalidade materno-fetal.

Considerando todas as formas de ação da metformina, ela é o antidiabético oral que se adequa melhor, pela abrangência de ação ao controle da resistência periférica insulínica no DMG e no resultado perinatal.

## REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-28. doi: 10.2337/dc19-S002
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). São Paulo: Clannad; 2019.
- ACOG Practice Bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501
- Liang HL, Ma SJ, Xiao YN, Tan HZ. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(38):e7939. doi: 10.1097/MD.0000000000007939
- Pereira BG, Fernandes CE, Saunders C, Nascimento DJ, Moisés ECD, Calderon IMP, et al. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. *Femina [Internet]*. 2019 Nov [cited 2020 May 20];47(11):786-96. Available from: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046553/femina-2019-4711-786-796.pdf>
- Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
- 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):e0182488. doi: 10.1371/journal.pone.0182488
- Hoff L, Pereira PLM, Zanella MJ. Diabetes mellitus gestacional: diagnóstico e manejo. *Acta Méd (Porto Alegre)*. 2015;36:1-8.
- American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S183-92. doi: 10.2337/dc20-S014
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 3:S173-211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3
- Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil [Internet]. Brasília (DF): Opas; 2019 [cited 2020 May 20]. Available from: [https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Consenso\\_Brasileiro\\_Manejo\\_DMG\\_2019.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Consenso_Brasileiro_Manejo_DMG_2019.pdf)
- 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. doi: 10.4103/1947-2714.150081
- Katzung BG, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica*. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2017.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale: Farmacologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- Patti AM, Giglio RV, Pafili K, Rizzo M, Papanas N. Pharmacotherapy for gestational diabetes mellitus: still insulin, or what about sulfonylureas? *Ann Transl Med*. 2018;6(Suppl 1):S79. doi: 10.21037/atm.2018.10.60
- Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, 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. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.003
- Qvigstad E. The diversity of gestational diabetes: a therapeutic challenge. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):C1-C5. doi: 10.1530/EJE-18-0012
- Cloridrato de metformina [bula de medicamento]. Responsável técnico Tatiana de Campos. São Paulo: Medley Farmacêutica Ltda; 2016.
- Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diab Res Care*. 2018;6(1):e000456. doi: 10.1136/bmjdc-2017-000456
- Metformin Side Effects [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 24]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/metformin-side-effects.html>
- Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roquè M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h102. doi: 10.1136/bmj.h102
- Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C, Waleekachonlert O, Ratanachotpanich T, Pimphilai M, et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: an updated meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(3):521-32. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.017
- Feng L, Lin XF, Wan ZH, Hu D, Du YK. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(11):833-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1041906
- Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1612-21. doi: 10.1210/clinem.2017-02419
- Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2015;38(1):65-78. doi: 10.1007/s40264-014-0253-9
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2018.
- Hedrlington MS, Davis SN. The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(10):1029-38. doi: 10.1080/17425255.2017.1372423
- Jiang YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2071-80. doi: 10.1210/clinem.2014-4403
- Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(17):1773-80. doi: 10.1001/jama.2018.4072
- Nachum Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Gam Ze Letova Y, et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2017;40(3):332-7. doi: 10.2337/dc16-2307
- Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015557. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015557
- Glibenclâmida [bula de medicamento]. Responsável Técnico: Maurício R. Marante. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda; 2019.
- Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):691-9. doi: 10.1080/17425255.2016.1187131
- Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr*. 2015;169(5):452-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.74
- Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2015;35(6):343-51. doi: 10.1007/s40261-015-0289-3
- Acarbose: pregnancy and breastfeeding warnings [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 21]. Available from: <https://www.drugs.com/pregnancy/acarbose.html>
- Acarbose [bula de medicamento]. Responsável técnico Dra. Dirce Eiko Mimura. São Paulo: Bayer S.A; 2017.