

## USO DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL.

### USE OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS IN THE TREATMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS.

<sup>1</sup>COSTA, W.G.; <sup>2</sup>OBRELI-NETO, P.R.

<sup>1e2</sup>Curso de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos - Unifio

#### RESUMO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) apresenta elevada prevalência, e quando não tratado adequadamente pode causar complicações para mãe e filho. A primeira escolha de tratamento medicamentoso no DMG é a insulina. Entretanto, algumas gestantes não aderem à insulino-terapia, ou não conseguem realizar a auto-administração da insulina, entre outros. Nessas pacientes o uso de antidiabéticos orais como glibenclamida e metformina têm sido uma alternativa cada vez mais utilizada. Esse estudo teve como objetivo analisar os estudos de revisão sistemática que avaliaram a ocorrência de desfechos neonatais negativos do uso de antidiabéticos orais (glibenclamida e metformina) *versus* insulina no DMG. Foram incluídas revisões sistemáticas que avaliaram apenas ensaios clínicos controlados, publicadas nos idiomas língua portuguesa, inglês ou espanhol, nas bases de dados PUBMED e SCIELO. Os resultados das revisões sistemáticas referente ao uso de glibenclamida *versus* insulina são conflitantes, com estudos apontando maior risco e outros menor risco decorrente do uso de glibenclamida para o mesmo desfecho clínico. O desfecho neonatal que apresentou risco aumentado no uso de glibenclamida durante a gestação *versus* insulina em todas as revisões sistemáticas foi a hipoglicemia neonatal. Para os desfechos macrossomia e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal não foi verificado consenso entre os estudos de revisão sistemática sobre o efeito da glibenclamida *versus* insulina. Filhos de mães que utilizaram glibenclamida apresentaram menor risco de nascimento pré-termo na única revisão sistemática que avaliou esse desfecho. As revisões sistemáticas que avaliaram o uso de metformina *versus* insulina apresentaram resultados semelhantes. Os desfechos neonatais que apresentaram maior risco de ocorrência com o uso de metformina foram nascimento pré-termo e apgar 5 minutos < 7. Para os demais desfechos (hipoglicemia neonatal, macrossomia, admissão em UTI neonatal) o uso de metformina apresentou menor risco *versus* insulina. Os resultados das revisões sistemáticas analisadas sugerem que existe mais evidências favoráveis ao uso da metformina como alternativa à insulino-terapia do que ao uso de glibenclamida.

**Palavras-chave:** Diabetes *Mellitus* Gestacional; Glibenclamida; Metformina.

#### ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is highly prevalent, and when not properly treated it can cause complications for both mother and child. The first choice of drug treatment in DMG is insulin. However, some pregnant women do not adhere to insulin therapy, or are unable to self-administer insulin, among others. In these patients, the use of oral antidiabetics such as glyburide and metformin has been an increasingly used alternative. This study aimed to analyze the systematic review studies that assessed the occurrence of negative neonatal outcomes from the use of oral antidiabetics (glyburide and metformin) *versus* insulin in DMG. Systematic reviews that evaluated only controlled clinical trials, published in Portuguese, English or Spanish, in the Pubmed and Scielo databases were included. The results of systematic reviews regarding the use of glyburide *versus* insulin are conflicting, with studies pointing to higher risk and other lower risk resulting from the use of glyburide for the same clinical outcome. The neonatal outcome that presented an increased risk of using glyburide during pregnancy *versus* insulin in all systematic reviews was neonatal hypoglycemia. For the macrosomia outcomes and admission to the neonatal intensive care unit (ICU), no consensus was found among the systematic review studies on the effect of glyburide *versus* insulin. Children of mothers who used glyburide had a lower risk of preterm birth in the only systematic review that evaluated this outcome.

Systematic reviews that assessed the use of metformin versus insulin showed similar results. The neonatal outcomes that presented the highest risk of occurrence with the use of metformin were preterm birth and apgar 5 minutes <7. For the other outcomes (neonatal hypoglycemia, macrosomia, admission to the neonatal ICU) the use of metformin presented a lower risk versus insulin. The results of the systematic reviews analyzed suggest that there is more evidence favorable to the use of metformin as an alternative to insulin therapy than to the use of glyburide.

**Keywords:** Gestational Diabetes *Mellitus*; Glyburide; Metformin.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação e não preenche os critérios diagnóstico de diabetes mellitus franco (WHO, 2013). Geralmente o DMG surge a partir da 24<sup>a</sup> semana da gestação (IDF, 2015). A fisiopatologia do DMG pode abranger tanto resistência à insulina quanto diminuição da função das células  $\beta$  pancreáticas (KÜHL, 1998).

A prevalência do DMG varia de 1 - 25% dependendo da população, grupo étnico e critério de diagnóstico utilizado no estudo; sendo que segundo a *International Diabetes Federation* (IDF) um em cada 7 nascimentos foi afetado pelo DMG (BRANCHTEIN et al., 2000; IDF, 2015; LAWRENCE et al., 2008; SACKS et al., 2012).

O DMG está associado à alto risco de complicações para mãe e filho (fetais, neonatais e possivelmente no desenvolvimento a longo prazo). Os riscos maternos incluem o desenvolvimento de pré-eclâmpsia durante a gravidez, maior taxa de parto cesáreo e desenvolvimento futuro de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). As principais complicações fetais e neonatais do DMG atingem o crescimento, o metabolismo da glicose e do ferro, e a oxigenação fetal. Macrossomia, hipoglicemia neonatal, deficiência de ferro, alterações da função cardiorrespiratória, hiperbilirrubinemia, anormalidades neurológicas, hipocalcemia e hipomagnesemia, policitemia, são exemplos dessas complicações decorrentes do DMG (PAVLOVIC, CARVAJAL, 2013).

O controle glicêmico adequado das gestantes com DMG reduz a ocorrência das complicações descritas acima (CROWTHER et al., 2005; WERNER et al., 2012). Orientação alimentar e prática de atividade física (seguindo recomendações obstétricas) fazem parte do tratamento inicial do DMG (BRASIL, 2000; DAVIES et al., 2003). A primeira escolha no tratamento medicamentoso do DMG é a insulina (eficácia comprovada e pequena passagem placentária); insulinas humanas de

ações intermediárias e rápidas, análogos de insulina de ação ultra-rápida (lispro e aspart), análogos de ação prolongada (detemir e glargina), possuem recomendação de uso no DMG segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (SBD, 2019).

Entretanto, em algumas situações o uso de insulina e seus análogos no tratamento do DMG podem não trazer resultados efetivos e seguros. Por exemplo, quando ocorre falta de adesão do paciente à insulinoterapia, paciente não tem acesso à insulina, dificuldade na auto-administração de insulina, estresse para pacientes em níveis exacerbados decorrentes do uso de insulina e que determina restrição alimentar não corrigida mesmo após orientação adequada, necessidade de altas doses diárias de insulina (> 100U/dia) sem resposta adequada no controle glicêmico e ganho de peso excessivo em uso de insulina (KALRA et al., 2015). Nessas situações o uso de antidiabéticos orais tem sido uma alternativa cada vez mais utilizada (SBD, 2019).

Esse estudo teve como objetivo analisar artigos de revisão sistemática que avaliaram a ocorrência de desfechos neonatais negativos do uso de antidiabéticos orais (glibenclamida e metformina) *versus* insulina no DMG.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizada revisão narrativa utilizando os descritores: diabetes mellitus, antidiabéticos orais. Foram incluídos revisões sistemáticas que analisaram apenas ensaios clínicos controlados randomizados, publicadas em idioma língua portuguesa, espanhol e inglês. Não foi definido limite de tempo para inclusão no estudo. Foram utilizadas as bases de dados SCIELO e PUBMED para busca dos estudos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados verificados nas revisões sistemáticas relacionados à segurança do uso de glibenclamida durante a gestação comparada com o uso de insulina são conflitantes; variando de aumento do risco de ocorrência de complicações neonatais em recém-nascidos filhos de mães que utilizaram glibenclamida até redução do risco de ocorrência (Quadro 1).

O desfecho neonatal que apresentou risco aumentado no uso de glibenclamida durante a gestação versus insulina em todas as revisões sistemáticas foi a hipoglicemia neonatal.

**Quadro 1.** Revisões sistemáticas que compararam a segurança do uso de glibenclamida durante a gestação versus insulina.

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados
BALSELLS et al., 2015	Ensaio clínico controlado randomizado, sete, 798	Foi verificado maior risco de ocorrência de macrossomia (RR 2,62 [IC95% 1,35 – 5,08]) e hipoglicemia neonatal (RR 2,04 [IC95% 1,30 – 3,20]) nos recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram glibenclamida vs insulina.
FARRAR et al., 2017	Ensaio clínico controlado randomizado, nove, 981	Foi verificado maior risco de ocorrência de hipoglicemia neonatal (RR 1,76 [IC95% 1,32 – 2,76]) nos recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram glibenclamida vs insulina. Filhos de mães que utilizaram glibenclamida apresentaram menor risco de admissão em UTI neonatal (RR 0,94 [IC95% 0,53 – 1,67]) e nascimento pré-termo (RR 0,50 [IC95% 0,05 – 5,24]).
SONG et al., 2017	Ensaio clínico controlado randomizado, dez, 1.194	Foi verificado maior risco de ocorrência de hipoglicemia neonatal (RR 1,89 [IC95% 1,26 – 2,60]) nos recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram glibenclamida vs insulina. Não foi verificada diferença no risco de macrossomia (RR 1,69 [IC95% 0,57 – 5,08]).
GUO et al., 2019	Ensaio clínico controlado randomizado, treze, 2.561	Foi verificado maior risco de ocorrência de macrossomia (RR 2,00 [IC95% 0,83 – 4,84]) e hipoglicemia neonatal (RR 1,60 [IC95% 0,99 – 2,60]) nos recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram glibenclamida vs insulina.

IC = intervalo de confiança. RR = risco relativo. UTI = unidade de terapia intensiva.

Foi verificado maior risco de ocorrência de macrosomia em recém-nascidos filhos de mães que utilizaram glibenclamida nas revisões sistemáticas realizadas por Balsells *et al.* (2015) e Guo *et al.* (2019), enquanto que na revisão sistemática realizada por Song *et al.* (2017) não foi verificada diferença significativa.

Referente ao risco de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal apenas a revisão sistemática realizada por Farrar *et al.* (2017) verificou esse desfecho. Foi verificado que o uso de glibenclamida esteve associado à menor risco de admissão em UTI neonatal.

**Quadro 2.** Revisões sistemáticas que compararam a segurança do uso de metformina durante a gestação versus insulina.

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos	Resultados
BALSELLS <i>et al.</i> , 2015	Ensaio clínico controlado randomizado, seis, 1.362	Foi verificado maior risco de ocorrência de nascimento pré-termo (RR 1,50 [IC95% 1,04 – 2,16]) nos recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram metformina vs insulina. Nos demais parâmetros avaliados os recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram metformina apresentaram menor risco; hipoglicemia neonatal (RR 0,78 [IC95% 0,60 – 1,01]).
FARRAR <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico controlado randomizado, onze, 2.365	Foi verificado maior risco de ocorrência de nascimento pré-termo (RR 1,37 [IC95% 0,62 – 3,01]) e apgar 5 minutos < 7 (RR 3,06 [IC95% 0,32 – 29,26]) nos recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram metformina vs insulina. Filhos de mães que utilizaram metformina apresentaram menor risco de macrosomia (RR 0,75 [IC95% 0,57 – 0,96]), admissão em UTI neonatal (RR 0,74 [IC95% 0,54 – 0,97]) e hipoglicemia neonatal (RR 0,68 [IC95% 0,50 – 0,92]). Não foi verificada diferença estatisticamente significativa na ocorrência de distocia do ombro (RR 0,99 [0,67 – 1,45]).
GUO <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico controlado randomizado, vinte e três, 4.674	Foi verificado menor risco de ocorrência de admissão em UTI neonatal (RR 0,75 [IC95% 0,64 – 0,87]), hipoglicemia neonatal (RR 0,57 [IC95% 0,49 – 0,66]) e macrosomia (RR 0,68 [IC95% 0,55 – 0,86]) nos recém nascidos filhos de gestantes que utilizaram metformina vs insulina.

IC = intervalo de confiança. RR = risco relativo. UTI = unidade de terapia intensiva.

Apenas a revisão sistemática realizada por Farrar *et al.* (2017) avaliaram o desfecho nascimento pré-termo. Filhos de mães que utilizaram glibenclamida apresentaram menor risco de nascimento pré-termo nessa revisão sistemática.

Os resultados verificados nas revisões sistemáticas relacionados à segurança do uso de metformina durante a gestação comparada com o uso de insulina foram semelhantes; sendo que para a maioria dos desfechos neonatais o uso de metformina resultou em menor risco para os recém-nascidos (Quadro 2).

Os desfechos neonatais que apresentaram maior risco de ocorrência com o uso de metformina foram nascimento pré-termo e apgar 5 minutos < 7. Nascimento pré-termo foi avaliado nas revisões sistemáticas realizadas por Balsells *et al.* (2015) e Farrar *et al.* (2017). Enquanto que apenas a revisão sistemática realizada por Balsells *et al.* (2015) avaliou o desfecho apgar 5 minutos < 7.

O desfecho hipoglicemia neonatal em recém-nascidos filhos de mães que usaram metformina versus insulina foi avaliado nas revisões sistemáticas realizadas por Balsells *et al.* (2015), Farrar *et al.* (2017) e Guo *et al.* (2019); e em todas as revisões sistemáticas foi verificado menor risco no grupo metformina.

As revisões sistemáticas realizadas por Farrar *et al.* (2017) e Guo *et al.* (2019) verificaram menor risco de macrosomia em recém-nascidos filhos de mães que usaram metformina versus insulina.

O risco de admissão em UTI neonatal também foi menor em recém-nascidos filhos de mães que usaram metformina versus insulina; segundo as revisões sistemáticas realizadas por Farrar *et al.* (2017) e Guo *et al.* (2019).

Apenas a revisão sistemática realizada por Farrar *et al.* (2017) avaliou o desfecho distocia de ombro, e não verificou diferença estatisticamente significativa entre grupo metformina e grupo insulina.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados encontrados demonstraram que existem mais evidências conclusivas relacionadas à metformina do que à glibenclamida para desfechos neonatais; e as revisões sistemáticas analisadas verificaram que a metformina possui maior segurança do que a insulina nos desfechos neonatais hipoglicemia neonatal, macrosomia e admissão em UTI neonatal. É necessário a realização de mais estudos para possibilitar maior nível de evidência científica para a escolha do tratamento medicamentoso do DM gestacional.

## REFERÊNCIAS

BALSELLS, M *et al.* Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v.350, n.h102, 2015.

BRANCHTEIN, L. *et al.* Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Diabetes Gestational Study Group. **Diabetologia**, v.43, n.7, p.848-851, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde da Mulher. **Assistência pré-natal: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.

CROWTHER, C.A.; *et al.* Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. **New England Journal of Medicine**, v.352, n.24, p.2477-2486, 2005.

DAVIES GA, *et al.* Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v.28, n.3, p.330-341, 2003.

FARRAR, D. *et al.* Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v.7, n.6, p.e015557, 2017.

GUO, L. *et al.* Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, p9804708, 2019

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF. **Diabetes Atlas**. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.

KALRA, B. *et al.* Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. **North American Journal of Medical Sciences**, v.7, n.1, p.6-12, 2015

KÜHL C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. **Diabetes Care**, v.21 n.Suppl 2, p.19-26, 1998.

LAWRENCE, J.M. *et al.* Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. **Diabetes Care**, v.31, n.5, p.899-904, 2008.

PAVLOVIC, B.M.; CARVAJAL, C.J. Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: revisión sistemática de la literatura. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, v.78, n.3, p.167-178, 2013.

ROWAN, J. A. *et al.* Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. **Diabetes care**, v.34, n.10, p.2279–2284, 2011.

SACKS, D.A. *et al.* Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. **Diabetes Care**, v.35, n.3, p.526-528, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clanad, 2019.

SONG, R. *et al.* Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. **PLoS One**, v.12, n.8, p.e0182488, 2017.

WERNER, E.F. *et al.* Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? **Diabetes Care**, v.35, n.3, p.529-535, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy**. Geneva: World Health Organization, 2013.