

Acompanhamento Ambulatorial de Gestantes Com Diabetes Mellitus no Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ

artigo original

RESUMO

Visando descrever as complicações fetais do diabetes (DM) associadas à gestação, avaliamos 50 gestantes no período de 2001-2002, com idade de $29,6 \pm 6,2$ anos: 13 (26%) com DM1, 16 (32%) com DM2 e 21 (42%) com DM gestacional (DMG). O início do acompanhamento foi com $16,3 \pm 8$ sem. para aquelas com DM1, $22,9 \pm 7,5$ sem. para as com DM2 e $26,0 \pm 8,9$ sem. para as com DMG. A HbA1c na 1ª. consulta era de $6,1 \pm 1,1\%$ (VR: 2,6-6,2%), a glicemia de jejum, 132 ± 39 mg/dL e a pós-prandial 190 ± 54 mg/dL. 22 gestantes faziam uso de insulina na 1ª. avaliação e 15 de antidiabéticos orais (AO); estas fizeram uso dos AO na concepção e no 1º. trimestre gestacional, sem apresentar anomalias congênitas. O controle metabólico nestas pacientes foi semelhante ao de outras. O parto foi cesáreo em 54,5% dos casos. Como complicações, 56,1% dos fetos foram macrossômicos (peso de $3,48 \pm 0,73$ Kg), sem diferença entre os tipos de DM; não houve associação entre o tipo de tratamento e o peso do neonato. Concluímos que as gestantes com DM chegam tardiamente ao pré-natal, muitas vezes em uso de tratamentos não oficialmente preconizados e apresentam controle metabólico insatisfatório. Este fato se traduz por uma elevada taxa de macrossomia nos recém-natos. Embora não tenhamos encontrado nenhuma complicação relacionada ao uso de AO na gravidez, são necessários mais estudos para assegurar seu uso nesta situação. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:499-504**)

Descritores: Diabetes mellitus; Gestação; Controle metabólico; Antidiabéticos orais

*Fernanda H.S. Corrêa
Marília de Brito Gomes*

*Disciplina de Diabetes e
Metabologia, Departamento de
Medicina Interna, Universidade
do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ.*

ABSTRACT

Diabetic Pregnancy: Outpatient Follow-up in a Brazilian University Hospital.

In this study we assessed neonatal complications of diabetic in 50 pregnant women at a University Hospital during 2001-2002: 13 (26%) with type 1 diabetes (DM1), 16 with DM2, and 21 (42%) with gestational DM (GDM). The mean outpatient follow-up was at 16.3 ± 8 wk for patients with DM1, 22.9 ± 7.5 wk for DM2, and 26.0 ± 8.9 wk for GDM. Mean HbA1c, fasting and 2-h post-prandial glycemia on first attendance were respectively: $6.1 \pm 1.1\%$ (RV: 2.6-6.2%), 132 ± 39 mg/dL and 190 ± 54 mg/dL. 22 patients were on insulin and 15 were on oral antidiabetic agents (OA) at first evaluation. OA were taken on conception and during the first pregnancy trimester and no malformations were seen in the children. Their metabolic profile was similar to other pregnant women. Caesarean section was needed in 54.5% of deliveries. Complications: 56.1% were macrosomic babies, with a mean fetal weight of 3.48 ± 0.73 Kg, with no differences according to treatment (insulin vs. OA). We conclude that diabetic pregnant women begin their prenatal care at a later period, often taking OA that are not officially advised to be used during pregnancy and are not in a regular metabolic control. As a result, they have macrosomic infants. Even though we have found no complications related to the OA use during pregnancy, we should not encourage their use until more safety stud-

*Recebido em 07/01/04
Revisado em 08/03/04 e 14/06/04
Aceito em 21/06/04*

ies are available. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:499-504)

Keywords: Diabetes mellitus; Pregnancy; Metabolic profile; Oral antidiabetic agents

APREVALÊNCIA DE DIABETES MELLITUS durante a gestação é paralela à sua prevalência em mulheres em idade reprodutiva. Nas gestações complicadas pelo diabetes, a hiperglicemia materna é acompanhada por uma constelação de morbidades denominadas “fetopatia diabética”, sendo associadas a um maior índice de perda fetal (1).

As complicações neonatais mais freqüentemente observadas nesta situação são: macrosomia, com conseqüente aumento da indicação de partos cesáreos, hipoglicemia, policitemia, icterícia, hipocalcemia e aumento de duas a três vezes do risco de malformações congênitas (2).

Do ponto de vista obstétrico, o diabetes complica a gestação, e do ponto de vista metabólico, a gravidez complica o diabetes (2). Desta forma, a concepção na mulher diabética ou com fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 deve ser cuidadosamente planejada, mantendo-se o controle glicêmico adequado.

A incidência de malformações congênitas depende do grau de controle glicêmico no momento da concepção, pois o alcance da euglicemia após a organogênese não tem efeito protetor ou preventivo para estas complicações (3). O controle glicêmico no segundo e no terceiro trimestres gestacionais está relacionado à maior prevalência e incidência de macrosomia e distócia fetais (2).

O objetivo deste estudo é descrever, em gestantes com diabetes mellitus de um centro Universitário de referência, aspectos relacionados à idade gestacional na primeira avaliação, ao controle glicêmico, ao tipo de tratamento realizado e às complicações neonatais, comparando pacientes com diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional.

PACIENTES E MÉTODOS

Tabela 1. Características das gestantes com DM na 1ª consulta de pré-natal HUPE/UERJ 2001-2002 (média ± DP).

Característica	DM tipo 1	DM tipo 2	DMG	p	Geral
n	13	16	21	-	50
Idade (anos)	24,5 ± 3,6	33,1 ± 5,8	29,6 ± 5,6	ns	29,6 ± 6,2
Idade ao diagnóstico (anos)	15,3 ± 4,8	29,5 ± 5,5	-	0,03	25,9 ± 8,3
Duração do DM (anos)	8,8 ± 4,7	3,8 ± 3,3 (1-12)	-	0,002	6,0 ± 4,6
Idade gestacional na 1ª consulta	16,3 ± 8,0	22,9 ± 7,5	26,0 ± 8,9	0,04	22,8 ± 8,8
Escolaridade (anos de estudo)	6,5 ± 3,1	7,7 ± 2,7	8,5 ± 2,9	ns	8,1 ± 3,2

Foram avaliadas 50 gestantes diabéticas no período de 2001 e 2002, sendo 13 (26%) diabéticas tipo 1, 16 (32%) diabéticas tipo 2 e 21 (42%) com diagnóstico de diabetes gestacional (DMG), 79,1% delas casadas, com idade de 29,6 ± 6,2 anos. As características das gestantes no arrolamento estão descritas na tabela 1.

Quanto ao tratamento na primeira avaliação, apenas 21 pacientes (42%) controlavam exclusivamente com dieta, 14 (28%) faziam uso de insulina na primeira consulta, sendo 13 DM1 e uma DM2; 15 pacientes DM2 (30%) faziam uso de antidiabéticos orais: 10 utilizavam sulfoniluréia, 3 metformina e 2 glibenclamida associada à metformina (figura 1).

A avaliação clínica era realizada mensalmente até 32 semanas de gestação. Após este período, o acompanhamento era semanal.

Foram obtidas amostras de sangue de toda a população estudada após jejum mínimo de 12 horas para determinação dos seguintes exames: glicemia de jejum pelo método glicose oxidase (VR: 70-105mg/dl), HbA1c pela técnica de cromatografia líquida de alta precisão no aparelho L-9100 Merck Hitachi (VR: 2,6 a 6,2%), sendo o coeficiente de variação intraensaio para valores baixos (4,5%) e altos (10%) <1%.

A glicemia pós-prandial era colhida 2 horas após a ingestão do café da manhã habitual do paciente. Os exames eram solicitados nos 3 trimestres da gestação,

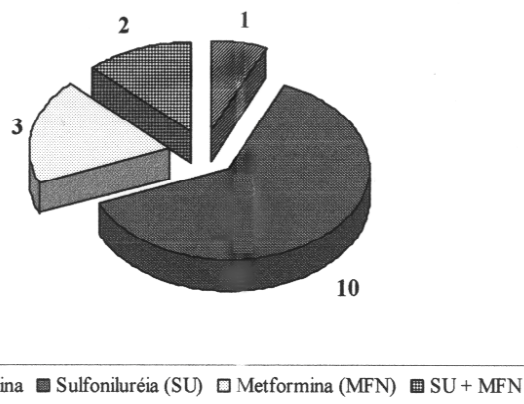


Figura 1. Tratamento das DM tipo 2 na primeira consulta

sendo mensais até a 24^a semana de gestação, quinzenais até a 32^a semana e semanais até o termo.

Foram considerados índices de bom controle glicêmico: glicemia de jejum ≤ 95 mg/dL e glicemia pós-prandial ≤ 120 mg/dL, não havendo valores estabelecidos de hemoglobina glicosilada durante a gestação, de acordo com os critérios da ADA (*American Diabetes Association*) (4).

As pacientes eram orientadas a realizar automonitoração glicêmica domiciliar, com medição das glicemias em jejum, pré e pós-prandiais.

Para classificar a idade gestacional (IG), utilizamos os critérios da Organização Mundial de Saúde, considerando recém-nato a termo quando a IG variava de 37 a 42 semanas, pré-termo, quando menos de 37, e pós-termo, quando acima de 42 semanas (5).

Macrossomia foi definida de acordo com a idade gestacional e o peso ao nascer, pelas curvas de crescimento intra-uterino de Battaglia & Lubchenko (6). Os recém-natos foram considerados adequados para a idade gestacional quando seu peso estava localizado entre os percentis 10 e 90 das referidas curvas, pequenos para a idade gestacional quando abaixo do percentil 10 e grandes para a idade gestacional quando acima do percentil 90, neste caso, definindo-se macrossomia.

Os dados foram analisados no programa EPI-INFO versão 6.0, sendo complementado pelo SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows versão 10.0, 2001. Todas as variáveis foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste de Shapiro.

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal e como mediana (mínimo e máximo) para as variáveis sem distribuição normal. Os seguintes testes estatísticos foram utilizados: Teste *t* para comparação de duas médias quando a variável em análise apresentava distribuição normal e teste não paramétrico de Mann-Whitney (Z) quando a distribuição era anormal.

Para comparação das médias dos postos de três amostras, foram utilizadas análises de variância (F) quando a variável tinha distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis (H) quando a distribuição era anormal, e, para avaliarmos entre quais das três amostras ocorria a diferença, foi realizada a comparação dos grupos dois a dois, através de teste paramétrico e não paramétrico para variáveis com e sem distribuição nor-

mal, respectivamente, e utilizando a correção de Bonferroni com nível de significância $p < 0,0167$.

RESULTADOS

Comparando os grupos de gestantes diabéticas, encontramos diferença na duração da doença entre as pacientes com DM tipo 1 e com DM tipo 2, respectivamente ($8,8 \pm 4,7$ vs. $3,8 \pm 3,3$ anos; $p = 0,002$) (tabela 1).

Houve diferença quanto ao início do acompanhamento em nosso ambulatório e o tipo de diabetes, respectivamente: $16,3 \pm 8$ vs. $22,9 \pm 7,5$ vs. $26,0 \pm 8,9$ semanas de gravidez (DM tipo 1, DM tipo 2 e DMG; $p = 0,04$). Seis pacientes com DMG tiveram este diagnóstico antes de 24 semanas de gestação. As pacientes com DM tipo 1 compareciam mais ao ambulatório no primeiro trimestre gestacional em relação às pacientes com DM tipo 2 ($46,2\%$ vs. $6,2\%$; $p = 0,02$), embora nenhuma paciente tenha planejado a concepção.

Considerando o grupo geral, a hemoglobina glicosilada na primeira consulta era de $6,1 \pm 1,1\%$, a glicemia de jejum: 132 ± 39 e a pós-prandial: 190 ± 54 mg/dL, sem diferenças entre os três grupos de gestantes em todos os trimestres gestacionais. O controle glicêmico foi considerado satisfatório em menos de 10% das pacientes no decorrer da gestação. (tabela 2). No momento do parto, apenas duas pacientes permaneciam em uso de hipoglicemiantes orais.

Em toda a amostra, na ocasião do parto, a idade gestacional (IG) média era de $36,6 \pm 3,8$ semanas, sem diferença estatística entre controle glicêmico e IG no parto e entre o tipo de diabetes.

Ao analisarmos o subgrupo de pacientes com DM tipo 2, observamos diferença significativa quanto ao tipo de tratamento inicial e a IG no parto: $34,4 \pm 3,9$ vs. $36,7 \pm 1,8$ vs. $36,5 \pm 0,7$ vs. $37 \pm 0,7$ vs. $39,1 \pm 1,8$ semanas para SU, MF, SU associada à MF, insulina e dieta, respectivamente ($p = 0,03$).

Das pacientes cujo parto ocorreu em nossa instituição ($n = 22$), este foi cesáreo em $54,5\%$ ($n = 12$), eutócico em $36,4\%$ ($n = 8$) e a fórceps nas demais ($9,1\%$, $n = 2$), sem diferenças entre os grupos. No subgrupo de pacientes com DM tipo 2, não houve diferença entre o tipo de tratamento e o tipo de parto.

O peso médio ao nascer foi de $3,48 \pm 0,73$ Kg. Encontramos macrossomia em $56,1\%$ dos neonatos da amostra, sem correlação com nenhuma das variáveis de

Tabela 2. Controle glicêmico durante a gestação (50 gestantes - HUPE/UERJ, 2001-2002).

Trimestre Gestacional	Primeiro	Segundo	Terceiro	p
Glicemia de Jejum (mg/dL)	132 \pm 39	133 \pm 45	136 \pm 38	0,15
Glicemia Pós-Prandial (2h) (mg/dL)	190 \pm 54	194 \pm 59	188 \pm 56	0,08
% de pacientes com controle satisfatório	2,4%	8,1%	9,1%	0,12

p: refere-se às diferenças entre os tipos de diabetes

controle glicêmico analisadas nos diferentes trimestres. Não houve diferença também entre o tipo de diabetes e o peso ao nascer, assim como entre os índices de macrossomia e os tipos de tratamento nas pacientes com DM tipo 2 (SU, MF ou insulina). Todos os filhos de pacientes em uso de MF foram macrossômicos.

Com relação à vitalidade fetal, o índice de APGAR foi >7 no primeiro minuto em 48,8% dos neonatos e, no quinto minuto, em 70,7% das crianças. Não houve diferença estatística para filhos de pacientes com DM tipo 2 em uso de antidiabéticos orais.

Na amostra total, não houve diferenças entre pacientes com DM tipo 1, DM tipo 2 ou DMG quanto à icterícia, policitemia ou hipocalcemia. Houve um caso de anomalia congênita (microcefalia) e 2 neomortos, os três casos em gestantes com DM tipo 1. Nesta amostra, hipoglicemia foi um achado freqüente: 17 crianças (41,5%), das quais 16 (94,1%) eram filhas de gestantes em uso de insulina (tabela 3).

Quanto às complicações neonatais no subgrupo de pacientes com DM tipo 2, encontramos hipoglicemia em 4 (33,3%), icterícia em 2 (16,7%) e policitemia em 1 (8,3%), sem diferença entre o tipo de tratamento instituído ($p=0,39$, $p=0,79$, $p=0,85$, respectivamente). Nenhuma criança apresentou hipocalcemia; tampouco encontramos malformações congênitas ou natimortos. A hipoglicemia pós-parto ocorreu apenas nas pacientes em uso de insulina e SU.

DISCUSSÃO

O diabetes mellitus acomete 2-5% de todas as gestações, estando associado a complicações tanto maternas quanto fetais (7). A falta de planejamento para a concepção em mulheres diabéticas ou com fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional resulta em maior incidência destas complicações.

Em nossa amostra, nenhuma paciente planejou

a concepção, chegando ao ambulatório apenas no segundo trimestre de gestação, após a organogênese. Este fato deve ser considerado no contexto de nossa amostra, atípica na medida em que 58% das pacientes tinham o diagnóstico de diabetes antes da gravidez. Dados recentes na literatura mostram que não houve melhora da mortalidade perinatal ou da redução dos índices de malformações congênitas em filhos de pacientes diabéticas na última década, após implementação de programas pré-concepção pelas sociedades competentes (8). As gestações nas mulheres diabéticas são ainda mal planejadas e a normalização da glicemia após o primeiro trimestre de gestação possivelmente não previne as complicações neonatais relacionadas ao diabetes (3).

O controle glicêmico adequado é de relevante importância para a prevenção das complicações relacionadas ao diabetes, mas, na prática, é muito difícil de ser alcançado.

Em nossa amostra, alcançamos bom controle glicêmico apenas em um número reduzido de gestantes durante todo o decorrer da gravidez. Por se tratar de um Hospital Universitário, público, nossas pacientes não dispunham de glicosímetro para automonitorização glicêmica domiciliar, nem de fitas gratuitas.

A única alternativa oficialmente aprovada para o tratamento do diabetes na gestação é a insulina humana (4), apesar de estudos recentes considerarem o uso de agentes orais em algumas situações.

Com o aumento global da prevalência de diabetes tipo 2 em faixa etária cada vez mais jovem, torna-se comum a prescrição de metformina para mulheres em idade fértil. Esta droga também é indicada para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos (SOP), condição associada à resistência insulínica e fator de risco para o desenvolvimento do diabetes gestacional. A metformina pode ser empregada como primeira opção para indução de ovulação na SOP, associada ou não ao clomifeno (9). Como consequência, mulheres jovens engravidam em uso de metformina, que pode ser mantida no primeiro trimestre gestacional com o objetivo de reduzir a incidência de abortamentos (10,11).

A metformina parece não afetar a captação nem o transporte placentário de glicose, além de ser capaz de reduzir a incidência de diabetes gestacional em dez vezes em pacientes com síndrome de ovários policísticos (12,13). Estudo piloto comparando o emprego da metformina ao da insulina em mulheres com diabetes gestacional não encontrou diferenças significativas nos desfechos perinatais (14). Há um estudo em andamento relacionado ao uso de metformina no diabetes gestacional (estudo MiG) (14), o que parece ser uma

Tabela 3. Desfechos fetais em gestantes com diabetes mellitus (HUPE/UERJ, 2001-2002).

Característica	Valor
Idade gestacional no parto (semanas)	36,6 ± 3,8
Percentual de partos cesáreos	54,5%
Peso médio ao nascer (Kg)	3,48 ± 0,73
Macrossômicos	56,1%
Icterícia	26,8%
Policitemia	7,3%
Hipocalcemia	-
Malformação	2% (n= 1)
Neomortos	4% (n= 2)
Hipoglicemia	41,5%
APGAR >7 no 1º minuto	48,8%
APGAR >7 no 5º minuto	70,7%

alternativa à insulina, uma vez que a gestação é um estado de resistência insulínica.

O uso de glibenclamida foi avaliado clinicamente no segundo e terceiro trimestres gestacionais, mostrando-se tão efetivo quanto a insulina em relação ao controle glicêmico (15).

Em nossa amostra, avaliamos 15 pacientes com diabetes tipo 2 que já chegaram ao atendimento em uso de hipoglicemiantes orais em fase avançada da gravidez, após a organogênese fetal. Nesta situação, em caso de bom controle glicêmico, optamos pela manutenção da droga até o final da gestação. Caso contrário, foi instituída insulino-terapia. Os antidiabéticos em uso eram sulfonilurêias e/ou metformina. Não observamos diferença para o controle glicêmico entre estas drogas e a insulina. Nenhum caso de malformação congênita foi observado neste grupo, embora possivelmente deva ser difícil separar o efeito teratogênico da hiperglicemia daquele eventualmente gerado pelas drogas orais.

Mesmo considerando que o desenho do nosso estudo era observacional, não encontramos nenhuma malformação congênita ou neomortos associados ao uso de antidiabéticos orais na gravidez (16). Os três casos encontrados em nossa amostra (1 microcefalia e 2 neomortos) eram filhos de mulheres com DM tipo 1. Quanto às outras complicações esperadas relacionadas ao uso das drogas orais, encontramos hipoglicemia, icterícia e policitemia em proporções semelhantes às que-elas encontradas com o uso de insulina.

Não observamos hipoglicemia ou pré-eclâmpsia com o uso de metformina. Porém, todos os filhos de pacientes em uso desta droga foram macrossômicos. Este achado pode ser refletido pela hiperinsulinemia presente na síndrome metabólica, que provavelmente motivou a prescrição desta droga, um efeito colateral da medicação, ou ainda efeito do controle metabólico inadequado.

A prevalência de macrossomia em filhos de gestantes diabéticas é duas a três vezes maior e está relacionada ao maior índice de distócia fetal e indicação de parto cesáreo. Encontramos macrossomia em mais da metade de nossa amostra, o que também foi proporcional ao número de cesáreas, concordante com o observado na literatura.

Concluimos que as gestantes com diabetes mel-litus chegam tarde ao pré-natal, muitas vezes em uso de tratamentos não oficialmente preconizados e apresentam controle metabólico insatisfatório. Este fato se traduz por uma elevada taxa de macrossomia nos recém-natos destas mulheres. Embora não tenhamos encontrado nenhuma complicação relacionada ao uso

de antidiabéticos orais na gravidez, são necessários mais estudos para assegurar seu uso nesta situação. A programação da concepção na mulher diabética e de alto risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional deve ser comparada, na atualidade, à prevenção de diabetes tipo 2 em portadores de intolerância oral à glicose, e realizada de forma intensiva.

REFERÊNCIAS

1. Metzger BE. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. *Int J Gyn Obst* **2002**;78:69-77.
2. Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. *Obst Gyn Clin* **2001**;28(3).
3. Bartha JL, Fresno PDM, Delgado RC. Early Diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* **2003**;109(1):41-4.
4. Gestational diabetes. ADA Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* **2004**;27(suppl. 1):S88-S90.
5. World Health Organization. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* **1977**;56:247-53.
6. Battaglia FC, Lubchenko LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Ped* **1967**;71:159-63.
7. Linné Y, Barkeling B, Rössner S. Natural course of gestational diabetes mellitus: long term follow up of women in the SPAWN study. *BJOG: Int J Obst Gyn* **2002**;109:1227-31.
8. Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* **2003**;26(11):2990-3.
9. Lord MJ, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *British Med J* **2003**;326:1-6.
10. Jakubowicz DL, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Metab* **2002**;87(2):524-9.
11. Glueck CJ, Wanj P, Goldenbrg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reprod* **2002**;17(11):2858-64.
12. Elliot BD, Langer O, Schuessling F. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. *Am J Obst Gyn* **1997**;176(3):212-6.
13. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Smith SL. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **2002**;77(3):520-

- 5.
14. Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Metformin may be useful in gestational diabetes. **British Med J** **2003**;326:762.
15. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. **N Engl J Med** **2000**;343(16):1134-8.

16. Corrêa FH, Gomes MB. Use of metformin in Brazilian pregnant women with type 2 diabetes. **British Med J. Electronic Edition**, December 15th, **2003**.

Endereço para correspondência:

Fernanda Helena S. Corrêa
Rua Conde de Bonfim 850, bloco II, apto. 1106
20530-002 Rio de Janeiro, RJ
e-mail: mspfnc@uninet.com.br